

(19)

Octrooiencentrum  
Nederland

(11) 1032552

(12) C OCTROOI<sup>20</sup>

(21) Aanvraag om octrooi: 1032552

(22) Ingediend: 21.09.2006

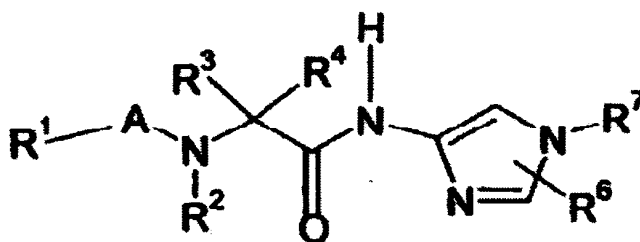
(51) Int.Cl.:

**C07D233/88** (2006.01) **C07D401/02** (2006.01)  
**C07D403/02** (2006.01) **C07D405/02** (2006.01)  
**C07D409/02** (2006.01) **C07D413/02** (2006.01)  
**C07D417/02** (2006.01) **C07D487/08** (2006.01)  
**C07D491/048** (2006.01) **C07D451/02** (2006.01)  
**A61K31/4168** (2006.01) **A61K31/454** (2006.01)  
**A61K31/46** (2006.01) **A61K31/4439** (2006.01)  
**A61K31/5513** (2006.01) **A61K31/5377** (2006.01)  
**A61K31/422** (2006.01) **A61K31/519** (2006.01)  
**A61K31/4245** (2006.01) **A61K31/496** (2006.01)  
**A61P25/00** (2006.01)

(30) Voorrang:  
22.09.2005 US 60/719521(41) Ingeschreven:  
23.03.2007 I.E. 2007/06(47) Dagtekening:  
25.09.2007(45) Uitgegeven:  
03.12.2007 I.E. 2007/12(73) Octrooihouder(s):  
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,  
Verenigde Staten van Amerika (US).(72) Uitvinder(s):  
Michael Aaron Brodney te Groton,  
Connecticut (US).  
Yuhpyng Liang Chen te Groton, Connecticut  
(US).  
Karen Jean Coffman te Groton, Connecticut  
(US).  
Edward Fox Kleinman te Groton,  
Connecticut (US).  
Brian Thomas O'Neill te Groton, Connecticut  
(US).(74) Gemachtigde:  
Ir. A. van Westenbrugge c.s. te 2502 LS  
Den Haag.

(54) Imidazoolverbindingen voor de behandeling van neurologische stoornissen.

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen van Formule I waarin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  en A zijn zoals gedefinieerd. Verbindingen van Formule I hebben activiteit die de productie van A $\bullet$ -peptide remt. De uitvinding heeft tevens betrekking op farmaceutische samenstellingen en methoden voor het behandelen van ziekten en stoornissen, bijvoorbeeld neurodegeneratieve en/of neurologische stoornissen, bijv. de ziekte van Alzheimer, in een zoogdier, omvattende verbindingen van Formule I.



De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Octrooiencentrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Titel: Imidazoolverbindingen voor de behandeling van  
neurologische stoornissen

### Gebied van de Uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de behandeling van neurodegeneratieve en/of neurologische stoornissen, zoals de ziekte van Alzheimer, in zoogdieren, met inbegrip van de mens. Deze uitvinding heeft  
5 tevens betrekking op het remmen, in zoogdieren, met inbegrip van de mens, van de productie van A $\beta$ -peptiden die een bijdrage kunnen leveren aan de vorming van neurologische afzettingen van amyloid eiwit. Meer in het bijzonder heeft deze uitvinding betrekking op imidazoolverbindingen, farmaceutische samenstellingen die dergelijke verbindingen omvatten en  
10 methoden voor het gebruiken van dergelijke verbindingen, d.w.z. voor de behandeling van neurodegeneratieve en/of neurologische stoornissen, zoals de ziekte van Alzheimer, die verband houden met A $\beta$ -peptide productie.

### Achtergrond van de Uitvinding

15 Dementie is een gevolg van een grote verscheidenheid van distinctieve pathologische processen. De meest voorkomende pathologische processen die dementie veroorzaken, zijn de ziekte van Alzheimer (AD), cerebrale amyloid angiopathie (CAA) en prion-gemedieerde ziekten. AD is een aandoening bij bijna de helft van alle mensen ouder dan 85, het snelst  
20 groeiende deel van de bevolking van de Verenigde Staten. Als zodanig is de verwachting dat het aantal AD patiënten in de Verenigde Staten van ongeveer 4 miljoen zal stijgen tot ongeveer 14 miljoen tegen het midden van de volgende eeuw.

Behandeling van AD bestaat typisch uit de steun die gegeven wordt  
25 door een verzorgend familielid. Er is aangetoond dat geheugenstimulatie-oefeningen op regelmatige basis geheugenverlies wel vertragen, maar niet

stoppen. Een klein aantal geneesmiddelen, bijvoorbeeld Aricept™, verschaft behandeling van AD.

Een kenmerk van AD is de accumulatie in de hersenen van extracellulaire onoplosbare afzettingen, amyloid plaques genoemd, en  
5 abnormale lesies in neuronale cellen, neurofibrillaire verwikkelingen genoemd. Toegenomen plaquevorming is geassocieerd met een verhoogd risico op AD. Inderdaad is de aanwezigheid van amyloid plaques, samen met neurofibrillaire verwikkelingen de basis voor definitieve pathologische diagnose van AD.

10 De belangrijkste componenten van amyloid plaques zijn de amyloid A $\beta$ -peptiden, ook A $\beta$ -peptiden genoemd, die uit verscheidene eiwitten met daarin 38, 40, 42 of 43 aminozuren bestaan, respectievelijk aangeduid als de A $\beta$ <sub>1-38</sub>, A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>, en A $\beta$ <sub>1-43</sub> peptiden. Men denkt dat de A $\beta$  peptiden ten dele zenuwceldestructie veroorzaken, omdat ze in vitro en in vivo  
15 toxisch zijn voor neuronen.

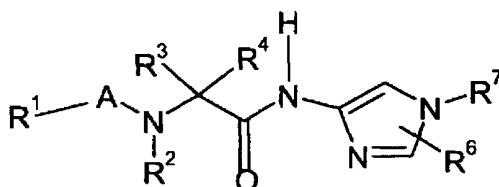
De A $\beta$  peptiden zijn afgeleid van grotere amyloid precursor eiwitten (APP eiwitten), die bestaan uit vier eiwitten welke 695, 714, 751 of 771 aminozuren bevatten, respectievelijk aangeduid als de APP<sub>695</sub>, APP<sub>714</sub>, APP<sub>751</sub> en APP<sub>771</sub>. Men denkt dat de A $\beta$  peptiden door proteasen worden  
20 geproduceerd, doordat ze specifieke aminozuursequenties klieven binnen de verschillende APP eiwitten. De proteasen worden "secretasen" genoemd omdat de A $\beta$ -peptiden die zij produceren, door cellen naar de extracellulaire omgeving worden uitgescheiden. Deze secretasen worden elk genoemd naar de klieving(en) die zij uitvoeren voor het produceren van  
25 de A $\beta$ -peptiden. Het secretase dat het aminoterminal uiteinde van de A $\beta$ -peptiden vormt, wordt het beta-secretase genoemd. Het secretase dat het carboxyterminale uiteinde van de A $\beta$ -peptiden vormt, wordt het gamma-secretase genoemd.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe verbindingen die A $\beta$ -  
30 peptide productie remmen, op farmaceutische samenstellingen die

dergelijke verbindingen omvatten, en op methoden voor het gebruiken van dergelijke verbindingen voor het behandelen van neurodegeneratieve en/of neurologische stoornissen.

5        Samenvatting van de Uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen van Formule I



I

10    waarin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> en A zijn zoals hieronder gedefinieerd. Verbindingen van Formule I hebben activiteit die productie van Aβ-peptide remt. De uitvinding heeft tevens betrekking op farmaceutische samenstellingen en methoden voor het behandelen van ziekten en stoornissen, bijvoorbeeld neurodegeneratieve en/of neurologische  
15    stoornissen, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, in een zoogdier, omvattende verbindingen van Formule I.

Gedetailleerde Beschrijving van de Uitvinding

In één uitvoeringsvorm heeft de onderhavige uitvinding betrekking  
20    op verbindingen van Formule I waarin

A òf afwezig is, òf gekozen is uit -C(=O)-, -N(R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -Z-C(=O)-, -Z-C(=S)- en SO<sub>2</sub>;

Z gekozen is uit -CH<sub>2</sub>, -CH(OH), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), -CH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy), -CH(NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -CH(CH<sub>2</sub>(OH)), -CH(CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(OH)) en  
25    -CH(C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(OH));

$R^1$  gekozen is uit  $-C_1-C_{20}$  alkyl,  $-C_2-C_{20}$  alkenyl,  $-C_2-C_{20}$  alkynyl,  $-C_1-C_{20}$  alkoxy,  $-C_2-C_{20}$  alkenoxy,  $-C_1-C_{20}$  hydroxyalkyl,  $-C_3-C_8$  cycloalkyl, benzo( $C_3-C_8$  cycloalkyl), benzo( $C_3-C_8$  heterocycloalkyl),  $-C_4-C_8$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl, benzo ( $C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl), ( $C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl, (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{14}$  aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin  $R^1$  optioneel gesubstitueerd is door  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ , halo,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20)$  leden tellende heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15)$  leden tellende heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy, en  $-(5-15)$  leden tellende heteroaryloxy;

waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{1a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{1b}$ ;

waarin  $R^{1b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ ,  $-C_1-C_{12}$  alkyl,  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-C_1-C_{12}$  alkoxyalkyl,  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy, halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20)$  leden tellende heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15)$  leden tellende heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy, en  $-(5-15)$  leden tellende heteroaryloxy;

$R^2$  gekozen is uit  $H$ ,  $-C_1-C_6$  alkyl,  $-C_2-C_6$  alkenyl,  $-C_3-C_8$  cycloalkyl en  $-C_3-C_8$  cycloalkenyl, waarin  $R^2$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_4$  alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen,

-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met de A groep indien aanwezig en het stikstofatoom waaraan R<sup>2</sup> gebonden is, of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met het  
5 stikstofatoom waaraan R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> gebonden zijn wanneer A afwezig is, optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

R<sup>3</sup> gekozen is uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde  
10 alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl  
15 verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden zijn, optioneel een groep kunnen vormen, gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetra-  
20 hydrofuranyl en perhydro-2H-pyran, waarin de genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo, -OH,  
25 -CN en allyl;

R<sup>6</sup> gekozen is uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, (5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van  
30 substituenten, onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin

genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl gesubstitueerd door -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocycloalkyl), -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin R<sup>7</sup> onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>;

of R<sup>7</sup> is -C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy gesubstitueerd door ten minste één -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterobi- of heterotricycloalkyl, aryl, benzocycloalkyl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>; en waarin genoemde alkyl is gesubstitueerd door R<sup>7c</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15

leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7b</sup>;

waarin R<sup>7b</sup> in elk geval is onafhankelijk gekozen uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

waarin R<sup>7c</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkenoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7c</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7b</sup>;

of R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze respectievelijk gebonden zijn, optioneel een -(5-8 leden tellende) heterocycloalkyl ring, een -(5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een -(6-8 leden tellende) heteroaryl ring kunnen vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optioneel gesubstitueerd met

van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl;

R<sup>9</sup> en R<sup>10</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -OH,  
 5 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>9</sup> van R<sup>10</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes  
 15 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10a</sup>;

waarin R<sup>10a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot  
 25 zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo; -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-  
 30 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of

tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

In één aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>7</sup> een -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(4-10 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl of -(5-15

leden tellende) heteroaryl gesubstitueerd door een -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl en waarin genoemde alkyl verder gesubstitueerd is door R<sup>7C</sup>, waarin R<sup>7C</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>9</sup> waterstof of methyl, R<sup>10</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl of -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, waarin  
5 genoemde alkyl of cycloalkyl van R<sup>10</sup> optioneel gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten gekozen uit R<sup>10a</sup> waarin R<sup>10a</sup> is gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl; of -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> is een -(4-6 leden tellende) heterocycloalkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot zes substituenten gekozen uit  
10 halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>7</sup> een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl gesubstitueerd door een -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(4-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-12 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), -(5-15  
15 leden tellende) heteroaryl, waarin R<sup>7</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>, waarin R<sup>7a</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>7</sup> een -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl gesubstitueerd door een -(4-8 leden tellende) heterocycloalkyl  
20 of -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, waarin R<sup>7</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>, waarin R<sup>7a</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, halo, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl optioneel gesubstitueerd is met van één tot zes halo.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is A afwezig  
25 en R<sup>1</sup> is benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl) optioneel gesubstitueerd met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo en -OH; of A is -Z-C(=O)-; Z is -CH<sub>2</sub>, -CH(OH) of -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl) en R<sup>1</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl of (6-10 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, aryl en heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met  
30 van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo

en -OH; R<sup>2</sup> is H of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>3</sup> is H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>4</sup> is H en R<sup>6</sup> is H of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm heeft de onderhavige uitvinding betrekking op verbindingen van Formule I waarin

5 A òf afwezig is, òf gekozen is uit -C(=O)-, -N(R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -Z-C(=O)-, -Z-C(=S)- en SO<sub>2</sub>;

Z is gekozen uit -CH<sub>2</sub>, -CH(OH), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy), -CH(NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -CH(CH<sub>2</sub>(OH)), -CH(CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(OH)) en -CH(C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(OH));

10 R<sup>1</sup> is gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocycloalkyl), -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin R<sup>1</sup> optioneel gesubstitueerd is door R<sup>1a</sup>;

15 waarin R<sup>1a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

20 waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>1a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>1b</sup>;

30 waarin R<sup>1b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,

-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

R<sup>2</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en  
5 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin R<sup>2</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met de A groep wanneer aanwezig en het  
10 stikstofatoom waaraan R<sup>2</sup> is gebonden, of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met het stikstofatoom waaraan R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> zijn gebonden wanneer A afwezig is, optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

R<sup>3</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl en (3-8 leden tellende) heterocyclo-  
15 alkyl -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en -(3-8 leden tellende)  
20 heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze zijn gebonden, optioneel een groep gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclo-  
25 pentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran kunnen vormen, waarin genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met  
30 van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl -(5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7</sup> elk onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7a</sup> of elk onafhankelijk optioneel gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7d</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl heteroaryl, aryloxy, en heteroaryloxy van R<sup>7a</sup> elk onafhankelijk gesubstitueerd zijn door R<sup>7b</sup>;

waarin  $R^{7d}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit:  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl, ;waarin  
5 genoemde alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, van  $R^{7d}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7b}$ ;

waarin  $R^{7b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  
10  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-C_1-C_{12}$  alkoxyalkyl,  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy, halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15$  leden tellende)  
15 heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy en  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryloxy;

of  $R^6$  en  $R^7$  tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze respectievelijk gebonden zijn, optioneel een (5-8 leden tellende) heterocycloalkyl ring, een (5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een (6-8 leden tellende) heteroaryl ring kunnen vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel  
20 onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo,  $-C_1-C_6$  alkyl, optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  hydroxyalkyl,  $-OH$ ,  $-(CH_2)_{nul-10}NR^9R^{10}$ ,  
25  $-(CH_2)_{nul-10}C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$  en  $-C_3-C_{12}$  cycloalkyl;

$R^9$  en  $R^{10}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit  $-H$ ,  $-C(=O)R^{13}$  of  $-C_1-C_{20}$  alkyl, waarin ten minste één van  $R^9$  en  $R^{10}$   $-C(=O)R^{13}$  of  $-C_1-C_{20}$  alkyl zijn en waarin elke  $-C_1-C_{20}$  alkyl is gesubstitueerd met  $R^{10a}$ ;

waarin  $R^{10a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-C_1-C_6$  alkoxy,  
30  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{11}R^{11}$ ,  $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{11}$ ,  $-SO_2-$

NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of  
tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) hetero-  
cycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy  
en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cyclo-  
5 alkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocyclo-  
alkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel  
onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten  
onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
10 alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
15 -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden  
tellende) heterobi- of tricycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tri-  
cycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin  
20 genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tri-  
cycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met  
van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,  
-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>  
alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxy-  
25 alkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>,  
-C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>  
30 aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> en

R<sup>12</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> elk  
5 optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl;

10 R<sup>13</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit alkyl gesubstitueerd door -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxy, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) hetero- cycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, hetero-  
15 cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>13</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl;

20 n in elk geval een geheel getal onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

In één aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>7</sup> een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl gesubstitueerd door R<sup>7a</sup>; R<sup>7a</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>9</sup> is H of methyl; R<sup>10</sup> is een  
25 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl; R<sup>10a</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(4-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl of -(5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>; waarin R<sup>10b</sup> is halo,

-OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl van R<sup>10b</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot zes halo.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is R<sup>7</sup> een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl gesubstitueerd door R<sup>7a</sup>; R<sup>7a</sup> is -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>9</sup> is H of methyl; R<sup>10</sup> is een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl; R<sup>10a</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, (4-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl of (5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>; waarin R<sup>10b</sup> is halo, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl van R<sup>10b</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot zes halo.

In een ander aspect van de uitvoeringsvorm hierboven is A afwezig en R<sup>1</sup> is benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl) optioneel gesubstitueerd met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo en OH; of A is -Z-C(=O)-; Z is -CH<sub>2</sub>, -CH(OH) of -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl) en R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl of (6-10 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, aryl en heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo en OH; R<sup>2</sup> is H of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>3</sup> is H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>4</sup> is H en R<sup>6</sup> is H of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm heeft de onderhavige uitvinding betrekking op verbindingen van Formule I

A òf afwezig is, òf gekozen is uit -C(=O)-, -N(R<sup>9</sup>)-C(=O)-, -Z-C(=O)-, -Z-C(=S)- en SO<sub>2</sub>;

Z is gekozen uit -CH<sub>2</sub>, -CH(OH), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl), -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy), -CH(NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>), -CH(CH<sub>2</sub>(OH)), -CH(CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(OH)) en -CH(C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)(OH));

R<sup>1</sup> is gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alkenoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl,

benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocycloalkyl), -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin R<sup>1</sup> optioneel gesubstitueerd is door R<sup>1a</sup>;

- 5       waarin R<sup>1a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy,
- 10

      waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>1a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>1b</sup>;

- 15       waarin R<sup>1b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;
- 20

- R<sup>2</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin R<sup>2</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;
- 25

      of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met de A groep wanneer aanwezig en het stikstofatoom waaraan R<sup>2</sup> is gebonden, of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met het

stikstofatoom waaraan  $R^1$  en  $R^2$  zijn gebonden wanneer A afwezig is, optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

$R^3$  is gekozen uit  $-C_6-C_{14}$  aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  
5  $-C_1-C_4$  alkoxy, halo,  $-OH$ ,  $-S(C_1-C_4)alkyl$   $-C_1-C_4$  alkyl  $-C(=O)OR^9$ ,  $-SO_2R^9$  en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

$R^4$  is H,  $-C_1-C_6$  alkyl of halo;

10 of  $R^3$  en  $R^4$  tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden zijn, optioneel een groep gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran kunnen vormen, waarin genoemde door  $R^3$  en  $R^4$  gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_6$  alkyl optioneel gesubstitueerd  
15 met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo,  $-OH$ ,  $-CN$  en allyl;

$R^6$  is gekozen uit H,  $-C_1-C_6$  alkyl,  $-C_2-C_6$  alkyleen,  $-C_1-C_6$  alkoxy, halo,  $-CN$ ,  $-C_3-C_{12}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{12}$  cycloalkenyl (5-10 leden tellende)  
20 heteroaryl en  $-C_6-C_{10}$  aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van  $R^6$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en  $-CN$ , en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van  $R^6$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten  
25 onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_4$  alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_4$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en  $-CN$ ;

$R^7$  is gekozen uit H,  $-C_1-C_{20}$  alkyl,  $-C_1-C_{20}$  alkoxy,  $-C_1-C_{20}$  hydroxyalkyl,  $-C_3-C_{12}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{12}$  cycloalkenyl,  $(C_5-C_{20})$  bi- of tri-  
30 cycloalkyl,  $-(C_7-C_{20})bi-$  of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) heterocyclo-

alkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en  
-(5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl,  
alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi-  
of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en hetero-  
5 aryloxy van R<sup>7</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van  
één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7a</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
10 -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl,  
15 alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi-  
of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en hetero-  
aryloxy van R<sup>7a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van  
één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7b</sup>;

waarin R<sup>7b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
20 alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
25 -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
leden tellende) heteroaryloxy;

of R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze  
respectievelijk gebonden zijn, optioneel een (5-8 leden tellende) hetero-  
cycloalkyl ring, een (5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een (6-8  
30 leden tellende) heteroaryl ring kunnen vormen, waarin genoemde

heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met  
 5 van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl;

R<sup>9</sup> en R<sup>10</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy,  
 10 -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) hetero-aryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
 15 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>9</sup> van R<sup>10</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10a</sup>;

waarin R<sup>10a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo,  
 20 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin  
 25 genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo;  
 30 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) hetero-  
5 cycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -(5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkyl, -(5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin  
10 genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo,  
15 -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

waarin R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 leden tellende) hetero-  
20 cycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde  
25 cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2  
30 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

In een andere uitvoeringsvorm heeft de onderhavige uitvinding betrekking op verbindingen van Formule I,

waarin A afwezig is;

5  $R^1$  is  $-C_1-C_{20}$  alkyl; waarin  $R^1$  onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-CN$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20$  leden tellende) heterocycloalkyl, 10  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy en  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryloxy;

waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{1a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één 15 tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{1b}$ ;

waarin  $R^{1b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ ,  $-C_1-C_{12}$  alkyl,  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-C_1-C_{12}$  alkoxyalkyl,  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy, halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ , 20  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy en  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryloxy;

$R^2$  is gekozen uit  $H$ ,  $-C_1-C_6$  alkyl,  $-C_2-C_6$  alkenyl,  $-C_3-C_8$  cycloalkyl en 25  $-C_3-C_8$  cycloalkenyl, waarin  $R^2$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_4$  alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_4$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en  $-OH$ ;

$R^3$  is gekozen uit  $H$ ,  $-C_1-C_6$  alkyl,  $-C_2-C_6$  alkenyl,  $-C_2-C_6$  alkynyl, 30  $-C_3-C_6$  cycloalkyl,  $-C_5-C_6$  cycloalkenyl en  $(3-8$  leden tellende) heterocyclo-

alkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, 5 -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden 10 zijn, optioneel een groep gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran kunnen vormen, waarin genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optioneel 15 gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl (5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van 20 R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van 25 één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tri- cycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) hetero- 30 cycloalkyl, (-7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl

en (5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^7$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7a}$ ;

5       waarin  $R^{7a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
10 -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi-  
15 of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryl-oxy van  $R^{7a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7b}$ ;

      waarin  $R^{7b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,  
20 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
25 leden tellende) heteroaryloxy;

      of  $R^6$  en  $R^7$  tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze respectievelijk gebonden zijn, optioneel een -(5-8 leden tellende) heterocycloalkyl ring, een -(5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een -(6-8 leden tellende) heteroaryl ring kunnen vormen, waarin genoemde  
30 heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel

onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl;

R<sup>9</sup> en R<sup>10</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>  
 10 cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
 15 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>9</sup> of R<sup>10</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10a</sup>;

waarin R<sup>10a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, Halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>,  
 20 -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tri-  
 25 cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo; -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
 30 alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo,

-CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkyl (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

Verbindingen van Formule I kunnen optische centra bezitten en kunnen derhalve in verschillende enantiomere en diastereomere configuraties optreden. De onderhavige uitvinding omvat alle enantiomeren, diastereomeren, en andere stereoisomeren van dergelijke  
5 verbindingen van Formule I, evenals racemische verbindingen en racemische mengsels en andere mengsels van stereoisomeren ervan.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen van Formule I omvatten de zuuradditie- en base-zouten ervan.

Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd van zuren die niet-  
10 toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de acetaat, adipaat, aspartaat, benzoaat, besylaat, bicarbonaat/carbonaat, bisulfaat/sulfaat, boraat, camsylaat, citraat, cyclamaat, edisylaat, esylaat, formaat, fumaraat, gluceptaat, gluconaat, glucuronaat, hexafluorfosfaat, hibenzaat, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydrojodide/  
15 jodide, isethionaat, lactaat, malaat, maleaat, malonaat, mandelaten, mesylaat, methylsulfaat, naftylaat, 2-napsylaat, nicotinaat, nitraat, orotaat, oxalaat, palmitaat, pamoaat, fosfaat/waterstoffosfaat/diwaterstof-fosfaat, pyroglutamaat, salicylaat, saccharaat, steeraat, succinaat, sulfonaat, stannaat, tartraat, tosylaat, trifluoracetaat en xinofoaat zouten.

20 Geschikte base zouten worden gevormd van basen die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, kalium, natrium, tromethamine en zink zouten.

25 Hemizouten van zuren en basen kunnen ook worden gevormd, bijvoorbeeld, hemisulfaat en hemicalcium zouten.

Voor een overzicht van geschikte zouten, zie Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use door Stahl en Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen van Formule I kunnen worden bereid door één of meer van drie methoden:

- (i) door reactie van de verbinding van Formule I met het gewenste zuur of base;
- 5 (ii) door verwijdering van een zuur- of base-labiele beschermende groep uit een geschikte precursor van de verbinding van Formule I of door ring-opening van een geschikte cyclische precursor, bijvoorbeeld een lacton of lactam, gebruikmakend van het gewenste zuur of base; of
- 10 (iii) door omzetting van een zout van de verbinding van Formule I in een ander door reactie met een geschikt zuur of base of door middel van een geschikte ionenuitwisselingskolom.

Alle drie de reacties worden typisch uitgevoerd in oplossing. Het resulterende zout kan precipiteren en worden verzameld door filtratie of kan worden teruggewonnen door verdamping van het oplosmiddel. De  
15 mate van ionisatie in het resulterende zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot bijna niet-geïoniseerd.

De verbindingen van de uitvinding kunnen bestaan in een continuüm van vaste toestanden variërend van volledig amorf tot volledig kristallijn. De term 'amorf' duidt op een toestand waarin het materiaal  
20 orde over lange afstanden op moleculair niveau mist en, afhankelijk van de temperatuur, de fysische eigenschappen van een vaste stof of een vloeistof kan vertonen. Zulke materialen geven typerend geen duidelijke röntgendiffractie patronen en worden, hoewel ze de eigenschappen van een vaste stof vertonen, meer formeel beschreven als een vloeistof. Bij  
25 verwarming treedt een verandering van vaste-stof eigenschappen naar vloeistof eigenschappen op, die gekenmerkt wordt door een toestandsverandering, die typisch van de tweede orde is ('glasovergang'). De term 'kristallijn' duidt op een vaste fase waarin het materiaal een regelmatig geordende inwendige structuur op moleculair niveau heeft en een  
30 duidelijk röntgendiffractie patroon met gedefinieerde pieken geeft.

Dergelijke materialen zullen, wanneer ze voldoende verwarmd worden, eveneens de eigenschappen van een vloeistof vertonen, maar de verandering van vaste stof in vloeistof wordt gekenmerkt door een faseverandering, die typisch van de eerste orde is ('smelpunt').

- 5 De verbindingen van de uitvinding kunnen ook in ongesolvateerde en gesolvateerde vormen vóórkomen. De term 'solvaat' wordt hierin gebruikt om een moleculair complex te beschrijven dat de verbinding van de uitvinding en één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddel moleculen, bijvoorbeeld ethanol omvat. De term 'hydraat' wordt gebruikt  
10 wanneer genoemd oplosmiddel water is.

- Een momenteel geaccepteerd klassificatie systeem voor organische hydraten definieert geïsoleerde-plaats hydraten, kanaalhydraten, of metaalion gecoördineerde hydraten - zie Polymorphism in Pharmaceutical Solids door K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995).  
15 Geïsoleerde-plaats hydraten zijn hydraten, waarin de watermoleculen tegen direct contact met elkaar zijn geïsoleerd door tussenliggende organische moleculen. In kanaal hydraten liggen de watermoleculen in rooster kanalen waarin ze zich naast andere watermoleculen bevinden. In metaal-ion gecoördineerde hydraten zijn de watermoleculen aan het  
20 metaalion gebonden.

- Wanneer het oplosmiddel of water stevig gebonden is, zal het complex een goed-gedefinieerde stoechiometrie bezitten, onafhankelijk van de vochtigheidsgraad. Wanneer echter het oplosmiddel of water zwak gebonden is, zoals in kanaalsolvaten en hygroscopische verbindingen, zal  
25 het water/oplosmiddel gehalte afhankelijk zijn van de vochtigheidsgraad en droogcondities. In dergelijke gevallen zal niet-stoechiometrie de norm zijn.

- De verbindingen van de uitvinding kunnen ook in een mesomorfe toestand (mesofase of vloeibaar kristal) bestaan, wanneer ze onderworpen  
30 worden aan geschikte condities. De mesomorfe toestand ligt tussen de

echte kristallijne toestand en de echte vloeibare toestand (smelt of oplossing) in. Mesomorfisme dat zich voordoet als gevolg van een verandering in temperatuur wordt beschreven als 'thermotroop' en mesomorfisme dat een gevolg is van de toevoeging van een tweede  
5 component, zoals water of een ander oplosmiddel, wordt beschreven als 'lyotroop'. Verbindingen met de potentie om lyotrope mesofasen te vormen, worden beschreven als 'amfifiel' en bestaan uit moleculen die een ionogene (zoals  $-\text{COO}\cdot\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}\cdot\text{K}^+$ , of  $-\text{SO}_3\cdot\text{Na}^+$ ) of niet-ionogene (zoals  $-\text{N}\cdot\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) polaire kopgroep bezitten. Voor meer informatie, zie Crystals  
10 and the Polarizing Microscope door N.H. Hartshorne en A. Stuart, 4<sup>e</sup> Editie (Edward Arnold, 1970).

Alle verwijzingen hierna naar verbindingen van Formule I omvatten verwijzingen naar zouten, solvaten, multi-component complexen en vloeibare kristallen ervan en naar solvaten, multi-component  
15 complexen en vloeibare kristallen van zouten ervan.

De verbindingen van de uitvinding omvatten verbindingen van Formule I zoals hiervoor gedefinieerd, met inbegrip van alle polymorfismen en kristalgedaantes ervan, prodrugs en isomeren ervan (met inbegrip van optische, geometrische en tautomere isomeren) zoals  
20 hierna gedefinieerd en isotoop-gelabelde verbindingen van Formule I.

Tenzij anders aangegeven duidt de term "A is afwezig" zoals hierin gebruikt op een directe binding tussen de stikstof en  $\text{R}^1$  (d.w.z.,  $-\text{N}\cdot\text{R}^1$ ).

Tenzij anders aangegeven omvatten de termen "halogeen" en "halo" zoals hierin gebruikt F, Cl, Br, en I.

25 Tenzij anders aangegeven omvat de term "alkyl" zoals hierin gebruikt verzadigde monovalente koolwaterstofradicalen met rechte of vertakte groepen. Voorbeelden van alkylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, en *t*-butyl.

Tenzij anders aangegeven omvat de term "alkenyl" zoals hierin  
30 gebruikt alkylgroepen met ten minste één dubbele koolstof-koolstof

binding waarin alkyl is zoals boven gedefinieerd. Voorbeelden van alkenyl omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ethenyl en propenyl.

Tenzij anders aangegeven omvat de term "alkynyl" zoals hierin gebruikt alkylgroepen met ten minste één drievoudige koolstof-koolstof binding waarin alkyl is zoals boven gedefinieerd. Voorbeelden van alkynyl  
5 groepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ethynyl en 2-propynyl.

Tenzij anders aangegeven duidt de term "alkoxy" zoals hierin gebruikt op "alkyl-O-", waarin "alkyl" is zoals boven gedefinieerd. Voorbeelden van "alkoxy" groepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot,  
10 methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy en allyloxy.

Tenzij anders aangegeven duidt de term "alkenoxy" zoals hierin gebruikt op "alkenyl-O-", waarin "alkenyl" is zoals boven gedefinieerd.

Tenzij anders aangegeven omvat de term "cycloalkyl" zoals hierin gebruikt niet-aromatische verzadigde cyclische alkylgroepen waarin alkyl  
15 is zoals boven gedefinieerd. Voorbeelden van cycloalkyl omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl. "Bicycloalkyl" en "tricycloalkyl" groepen zijn niet-aromatische verzadigde carbocyclische groepen bestaande uit respectievelijk twee of drie ringen, waarin genoemde ringen ten minste één koolstofatoom delen.  
20 Tenzij anders aangegeven omvatten bicycloalkylgroepen voor doeleinden van de onderhavige uitvinding spiro-groepen en gefuseerde-ring groepen. Voorbeelden van bicycloalkylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, bicyclo-[3.1.0]-hexyl, bicyclo-[2.2.1]-hept-1-yl, norbornyl, spiro[4.5]decyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[4.3]octyl, en spiro[4.2]heptyl. Een voorbeeld van een  
25 tricycloalkylgroep is adamantanyl. Andere cycloalkyl-, bicycloalkyl-, en tricycloalkylgroepen zijn in het vakgebied bekend en zulke groepen worden door de definities "cycloalkyl", "bicycloalkyl" en "tricycloalkyl" hierin omvat.

"Cycloalkenyl", "bicycloalkenyl", en "tricycloalkenyl" duiden op niet-  
30 aromatische carbocyclische cycloalkyl-, bicycloalkyl-, en tricycloalkyl-

groepen zoals boven gedefinieerd, behalve dat ze één of meer dubbele koolstof-koolstof bindingen omvatten die koolstofatomen van de ring verbinden (een "endocyclische" dubbele binding) en/of één of meer dubbele koolstof-koolstof bindingen die een koolstofatoom van de ring en een naburig niet-ring koolstofatoom verbinden (een "exocyclische" dubbele binding). Voorbeelden van cycloalkenylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cyclopentenyl, cyclobutenyl, en cyclohexenyl, en een niet-beperkend voorbeeld van een bicycloalkenylgroep is norbornenyl. Andere cycloalkenyl-, bicycloalkenyl-, en tricycloalkenylgroepen zijn in het vakgebied bekend, en zulke groepen worden in de definities "cycloalkenyl", "bicycloalkenyl" en "tricycloalkenyl" hierin omvat.

Cycloalkyl-, cycloalkenyl-, bicycloalkyl-, en bicycloalkenylgroepen omvatten ook groepen die zijn gesubstitueerd met één of meer oxo-groepen. Voorbeelden van zulke groepen met oxo-groepen zijn oxocyclopentyl, oxocyclobutyl, oxocyclopentenyl, en norcamphoryl.

Zoals hierin gebruikt omvat de term "benzocycloalkyl" zonder beperking groepen zoals tetrahydronafty, indanyl, 1,2-benzocycloheptanyl en dergelijke.

Tenzij anders aangegeven omvat de term "aryl" zoals hierin gebruikt een organisch radicaal die van een aromatische koolwaterstof is afgeleid door verwijdering van één waterstof, zoals fenyl, nafty, indenyl, indanyl, en fluorenyl. "Aryl" omvat groepen met gefuseerde ringen waarin ten minste één ring aromatisch is.

Tenzij anders aangegeven duiden de termen "heterocyclisch" en "heterocycloalkyl" zoals hierin gebruikt op niet-aromatische cyclische groepen die één of meer heteroatomen bevatten, bij voorkeur van één tot vier heteroatomen, elk gekozen uit O, S en N. "Heterobicycloalkyl" groepen zijn niet-aromatische cyclische groepen met twee ringen, waarin genoemde ringen één of twee atomen delen, en waarin ten minste één van de ringen een heteroatoom bevat (O, S, of N). Heterobicycloalkylgroepen omvatten

voor doeleinden van de onderhavige uitvinding, en tenzij anders is aangegeven, spiro-groepen en groepen met gefuseerde ringen. "Heterotricycloalkyl" groepen zijn niet-aromatische cyclische groepen met drie ringen, waarin genoemde ringen met elkaar zijn gefuseerd of een spiro-groep vormen (met andere woorden, ten minste twee van genoemde ringen delen één of twee atomen en de derde ring deelt één of twee atomen met ten minste één van die twee ringen). De heterotricycloalkylgroepen van de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen één of meer O, S en/of N heteroatomen omvatten. In één uitvoeringsvorm bevat elke ring in de heterobicycloalkyl of heterotricycloalkyl tot vier heteroatomen (d.w.z. van nul tot vier heteroatomen, met dien verstande dat ten minste één ring ten minste één heteroatoom bevat). De heterocycloalkyl-, heterobicycloalkyl- en heterotricycloalkylgroepen van de onderhavige uitvinding kunnen ook ringsystemen omvatten die met één of meer oxo-groepen gesubstitueerd zijn. De heterocyclische groepen, met inbegrip van de heterobicyclische en heterotricyclische groepen, kunnen dubbele of drievoudige bindingen omvatten, bijv. heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl, en heterotricycloalkenyl. Voorbeelden van niet-aromatische heterocyclische groepen zijn aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, piperaziny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, oxirany, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydrothienyl, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, morfolino, thiomorfolino, thioxany, pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,3-dioxolany, pyrazoliny, dihydropyrany, dihydrothienyl, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-azabicyclo[3.1.0]hexany, 3-azabicyclo[4.1.0]heptany, chinoliziny, chinuclidiny, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]octyl, en 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

Tenzij anders aangegeven duidt "heteroaryl" zoals hierin gebruikt op aromatische groepen die één of meer heteroatomen bevatten (O, S, of N), bij voorkeur van één tot vier heteroatomen. Een multicyclische groep die één of

meer heteroatomen bevat, waarin ten minste één ring van de groep aromatisch is, is een "heteroaryl" groep. De heteroarylgroepen van deze uitvinding kunnen ook ringsystemen omvatten die gesubstitueerd zijn met één of meer oxo-groepen. Voorbeelden van heteroarylgroepen zijn

5 pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, chinolyl, isochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnoliny, indazolyl, indoliziny, ftalazinyl, triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl,

10 purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiofenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, chinazolinyl, chinoxaliny, naftyridinyl, dihydrochinolyl, tetrahydrochinolyl, dihydroisochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, en azaindolyl.

15 Tenzij het tegendeel is aangegeven kunnen alle voorgaande van koolwaterstoffen afgeleide groepen optioneel worden gesubstitueerd door één of meer halogeen atomen (bijv.,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$   $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{PhCl}$ , etc.).

Tenzij anders aangegeven duidt de term "een of meer substituenten" zoals hierin gebruikt op van één tot het maximum aantal substituenten dat

20 op basis van het aantal beschikbare bindingsplaatsen mogelijk is.

Tenzij anders aangegeven kunnen alle voorgaande van koolwaterstoffen afgeleide groepen tot ongeveer 1 tot ongeveer 20 koolstofatomen hebben (bijv.  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{20}$  alkenyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{20}$  cycloalkyl, 3-20 leden tellende heterocycloalkyl;  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{20}$  aryl, 5-20 leden tellende heteroaryl, etc.)

25 of 1 tot ongeveer 15 koolstofatomen (bijv.,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{15}$  alkyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{15}$  alkenyl,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$  cycloalkyl, 3-15 leden tellende heterocycloalkyl,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{15}$  aryl, 5-15 leden tellende heteroaryl, etc.) , of 1 tot ongeveer 12 koolstofatomen, of 1 tot ongeveer 8 koolstofatomen, of 1 tot ongeveer 6 koolstofatomen.

Zoals de vakman begrijpt dient het gebruik van Formule I het

30 gemak en de uitvinding wordt geacht elke en alle species daaronder te

voorzien en te omvatten, alsof deze hierin individueel geïdentificeerd en vermeld zijn. Aldus beoogt de onderhavige uitvinding elke species apart en alle mogelijke combinaties en permutaties van species die onder Formule I vallen.

5           De voorgaande groepen, zoals afgeleid van de hierboven opgesomde verbindingen, kunnen C-gebonden of N-gebonden zijn, waar dat mogelijk is. Bijv. kan een groep, die afgeleid is van pyrrool, pyrrol-1-yl (N-gebonden) of pyrrol-3-yl (C-gebonden) zijn. De termen die naar de groepen verwijzen, omvatten ook alle mogelijke tautomeren.

10           Zoals vermeld behoren zogenaamde 'prodrugs' van de verbindingen van Formule I eveneens tot de reikwijdte van de uitvinding. Aldus kunnen bepaalde derivaten van verbindingen van Formule I, die zelf weinig of geen farmacologische activiteit hebben, wanneer toegediend in of op het lichaam, worden omgezet in verbindingen van Formule I die de gewenste  
15           activiteit bezitten, bijvoorbeeld door hydrolytische klieving. Naar zulke derivaten wordt verwezen als 'prodrugs'. Verdere informatie over het gebruik van prodrugs kan worden gevonden in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi en W. Stella) en Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987  
20           (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

          Prodrugs volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden geproduceerd door geschikte in de verbindingen van Formule I aanwezige functionaliteiten te vervangen door bepaalde aan de vakman als 'pro-  
          groepen' bekende groepen zoals bijvoorbeeld beschreven in Design of  
25           Prodrugs door H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

          Enkele voorbeelden van prodrugs volgens de uitvinding omvatten, maar zijn niet beperkt tot,

          (i)    waar de verbinding van Formule I een carbonzuur functionaliteit (-COOH) bevat, een ester ervan, bijvoorbeeld een

verbinding waarin de waterstof van de carbonzuur functionaliteit van de verbinding van Formule (I) is vervangen door (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl;

(ii) waar de verbinding van Formule I een alcohol functionaliteit (-OH) bevat, een ether ervan, bijvoorbeeld een verbinding waarin de waterstof van de alcohol functionaliteit van de verbinding van Formule I is  
5 vervangen door (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxymethyl; en

(iii) waar de verbinding van Formule I een primaire of secundaire amino functionaliteit (-NH<sub>2</sub> of -NHR waarin R ≠ H) bevat, een amide ervan, bijvoorbeeld een verbinding waarin, als naargelang het geval, één  
10 of beide waterstoffen van de amino functionaliteit van de verbinding van Formule I is/zijn vervangen door (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkanoyl.

Verdere voorbeelden van vervangende groepen volgens de voorgaande voorbeelden en voorbeelden van andere prodrug types kunnen worden gevonden in de hiervoor genoemde referenties.

15 Bovendien kunnen bepaalde verbindingen van Formule I zelf fungeren als prodrugs van andere verbindingen van Formule I.

Ook omvat binnen de reikwijdte van de uitvinding zijn metaboliëten van verbindingen van Formule I, d.w.z. verbindingen die *in vivo* worden gevormd bij toediening van de geneesmiddelstof. Enkele voorbeelden van  
20 metaboliëten volgens de uitvinding omvatten, maar zijn niet beperkt tot,

(i) waar de verbinding van Formule I een methylgroep bevat, een hydroxymethyl derivaat ervan (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);

(ii) waar de verbinding van Formule I een alkoxygroep bevat, een hydroxy derivaat ervan (-OR -> -OH);

25 (iii) waar de verbinding van Formule I een tertiaire aminogroep bevat, een secundair amino derivaat ervan (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> -> -NHR<sup>1</sup> of -NHR<sup>2</sup>);

(iv) waar de verbinding van Formule I een secundaire aminogroep bevat, een primair derivaat ervan (-NHR<sup>1</sup> -> -NH<sub>2</sub>);

(v) waar de verbinding van Formule I een fenylgroep bevat, een  
30 fenol derivaat ervan (-Ph -> -PhOH); en

(vi) waar de verbinding van Formule I een amidegroep bevat, een carbonzuur derivaat ervan ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ ).

Verbindingen van Formule I die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten, kunnen als twee of meer stereoisomeren vóórkomen.

5 Waar een verbinding van Formule I een alkenyl- of alkenyleengroep bevat, zijn geometrische *cis/trans* (of *Z/E*) isomeren mogelijk. Waar structurele isomeren *via* een lage energie drempel interconverteerbaar zijn, kan tautomerische isomerie ('tautomerie') optreden. Dit kan de vorm aannemen van proton tautomerie in verbindingen van Formule I die  
10 bijvoorbeeld een imino, keto, of oxime groep bevatten, of zogenaamde valentie tautomerie in verbindingen die een aromatische groep bevatten. Daaruit volgt dat een enkele verbinding meer dan één type isomerie kan vertonen.

Omvat binnen de reikwijdte van de onderhavige uitvinding zijn alle  
15 stereoisomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen van Formule I, met inbegrip van verbindingen die meer dan één type isomerie vertonen, en mengsels van één of meer ervan. Ook worden omvat zuuradditie- of basezouten waarin het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld, *d*-lactaat of *l*-lysine, of racemisch, bijvoorbeeld, *dl*-tartraat of *dl*-arginine.  
20

*Cis/trans* isomeren kunnen worden gescheiden door conventionele aan de deskundigen wel bekende technieken, bijvoorbeeld chromatografie en fractionele kristallisatie.

Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van individuele  
25 enantiomeren omvatten chirale synthese uit een geschikte optisch zuivere precursor of resolutie van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) gebruikmakend van bijvoorbeeld chirale hoge-druk vloeistof-chromatografie (HPLC).

Alternatief kan het racemaat (of een racemische precursor) worden  
30 gereageerd met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een

alcohol of, in het geval dat de verbinding van Formule I een zure of basische groep bevat, een base of zuur zoals 1-fenylethylamine of wijnsteenzuur. Het resulterende diastereomere mengsel kan worden  
5 beide diastereoisomeren worden omgezet in de overeenkomstige zuivere enantiomer(en) door aan de vakman welbekende middelen.

Chirale verbindingen van de uitvinding (en chirale precursors ervan) kunnen worden verkregen in enantiomeer-verrijkte vorm gebruikmakend van chromatografie, typisch HPLC, op een asymmetrische  
10 hars met een mobiele fase bestaande uit een koolwaterstof, typisch heptaan of hexaan, die van 0 tot 50 vol.% van isopropanol, typisch van 2% tot 20%, en van 0 tot 5 vol.% van een alkylamine, typisch 0.1% diethylamine bevat. Concentratie van het eluaat levert het verrijkte mengsel op.

15 Wanneer een racemaat kristalliseert, zijn kristallen van twee verschillende types mogelijk. Het eerste type is de bovengenoemde racemische verbinding (echt racemaat) waarin één homogene kristalvorm wordt geproduceerd die beide enantiomeren bevat in equimolaire hoeveelheden. Het tweede type is het racemisch mengsel of conglomeraat waarin  
20 twee kristalvormen worden geproduceerd in equimolaire hoeveelheden, die elk een enkel enantiomeer omvatten.

Hoewel beide kristalvormen aanwezig in een racemisch mengsel identieke fysische eigenschappen hebben, kunnen ze vergeleken met het echte racemaat verschillende fysische eigenschappen hebben. Racemische  
25 mengsels kunnen worden gescheiden door conventionele aan de vakman bekende technieken - zie, bijvoorbeeld, Stereochemistry of Organic Compounds door E.L. Eliel en S.H. Wilen (Wiley, 1994).

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare isotoop-gelabelde verbindingen van Formule I waarin één of meer atomen  
30 worden vervangen door atomen met hetzelfde atoomnummer, maar een

atoommassa of massagetal dat verschilt van de atoommassa of het massagetal dat in de natuur overheerst.

Voorbeelden van isotopen die voor opname in de verbindingen van de uitvinding geschikt zijn omvatten, maar zijn niet beperkt tot, isotopen van waterstof, zoals  $^2\text{H}$  en  $^3\text{H}$ , koolstof, zoals  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  en  $^{14}\text{C}$ , chloor, zoals  $^{36}\text{Cl}$ , fluor, zoals  $^{18}\text{F}$ , jood, zoals  $^{123}\text{I}$  en  $^{125}\text{I}$ , stikstof, zoals  $^{13}\text{N}$  en  $^{15}\text{N}$ , zuurstof, zoals  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  en  $^{18}\text{O}$ , fosfor, zoals  $^{32}\text{P}$ , en zwavel, zoals  $^{35}\text{S}$ .

Bepaalde isotoop-gelabelde verbindingen van Formule I, bijvoorbeeld die met een radioactieve isotoop erin, zijn bruikbaar in geneesmiddel en/of substraat weefseldistributie studies. De radioactieve isotopen tritium, d.w.z.  $^3\text{H}$ , en koolstof-14, d.w.z.  $^{14}\text{C}$ , zijn bijzonder goed bruikbaar voor dit doel vanwege het gemak waarmee ze kunnen worden opgenomen en beschikbare middelen van detectie.

Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, d.w.z.  $^2\text{H}$ , kunnen bepaalde therapeutische voordelen bieden, die uit grotere metabolische stabiliteit voortvloeien, bijvoorbeeld verhoogde *in vivo* halfwaardetijd of verlaagde doseringseisen, en kunnen daarom worden geprefereerd in sommige omstandigheden.

Substitutie met positronen emitterende isotopen, zoals  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  en  $^{13}\text{N}$ , kan bruikbaar zijn in Positron Emissie Topografie (PET) studies voor het onderzoeken van substraat receptor bezetting.

Isotoop-gelabelde verbindingen van Formule I kunnen in het algemeen worden bereid door conventionele aan de vakman bekende technieken of door processen analoog aan die, beschreven in de bijgaande Voorbeelden en Bereidingen gebruikmakend van een geschikt isotoop-gelabeld reagens in plaats van het eerder gebruikte niet-gelabelde reagens.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten solvaten waarin het kristallisatieoplosmiddel door een isotoop gesubstitueerd is, *bijv.*  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -aceton,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Specifieke uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding omvatten de verbindingen die als voorbeeld zijn getoond in de Voorbeelden hieronder en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan, complexen ervan, en derivaten ervan die converteren in een farmaceutisch actieve  
5 verbinding bij toediening:

Verbindingen van Formule I van deze uitvinding en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten hebben bruikbare farmaceutische en medicinale eigenschappen. De verbindingen van Formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten remmen de productie van A $\beta$ -peptide  
10 (aldus gamma-secretase activiteit) in zoogdieren, met inbegrip van mensen. Verbindingen van Formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten zijn derhalve in staat om te functioneren als therapeutische middelen in de behandeling van de neurodegeneratieve en/of neurologische stoornissen en ziekten die hieronder representatief zijn  
15 opgesomd, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer, in een getroffen zoogdier, met inbegrip van een mens.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een farmaceutische samenstelling voor het remmen van A $\beta$ -peptide productie in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende een hoeveelheid  
20 van een verbinding van Formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, dat effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of  
25 conditie gekozen uit de groep bestaande uit de ziekte van Alzheimer, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige sclerosis, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en het Syndroom van Down in een zoogdier, met inbegrip  
30 van een mens, omvattende een hoeveelheid van een verbinding van

Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het remmen van A $\beta$ -peptide productie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een  
5 farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of  
conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte en Down's  
Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende een  
hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch  
aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het remmen van A $\beta$ -peptide  
10 productie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een  
farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of een  
conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte, erfelijke  
cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een  
15 prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige  
sclerosis, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en Down's  
Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende een  
hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch  
aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het behandelen van zo'n ziekte  
20 of conditie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een  
farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of een  
conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte en Down's  
Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende een  
25 hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch  
aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het behandelen van zo'n ziekte  
of conditie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode  
voor het remmen van A $\beta$ -peptide productie in een zoogdier, met inbegrip  
30 van een mens, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een

hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit Alzheimer's  
5 ziekte, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid  
angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis,  
beroerte, meervoudige sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve  
verslechtering en Down's Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een  
mens, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een hoeveel-  
10 heid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaard-  
baar zout ervan, die effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit Alzheimer's  
ziekte en Down's Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een mens,  
15 omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een hoeveelheid van  
een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout  
ervan, die effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit Alzheimer's  
20 ziekte, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid  
angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis,  
beroerte, meervoudige sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve  
verslechtering en Down's Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een  
mens, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een  
25 hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch  
aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het behandelen van zo'n  
conditie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit Alzheimer's  
30 ziekte en Down's Syndroom in een zoogdier, met inbegrip van een mens,

omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een hoeveelheid van een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, die effectief is in het behandelen van zo'n conditie.

De verbindingen van Formule I kunnen worden gebruikt alleen of  
5 gebruikt in combinatie met willekeurig welke andere geneesmiddelstof, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, willekeurig welk geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of Namenda™, antidepressief middel, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel, bijv. Celebrex™, Bextra™,  
10 etc., anti-oxidatie middel, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv. Cimetadine™, en anti-hypertensie middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc. Dienovereenkomstig heeft de onderhavige uitvinding ook betrekking op de volgende farmaceutische  
15 samenstellingen en methoden van behandeling omvattende een verbinding van Formule I in combinatie met andere geneesmiddelenstoffen, zoals die van het boven beschreven type.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of  
20 conditie geassocieerd met A $\beta$ -peptide productie in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende (a) een verbinding van Formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan; (b) een geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel,  
25 anti-inflammatoir middel, bijv. Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidatie middel, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv. Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc.; en (c) een farmaceutisch aanvaardbare drager;

waarin de actieve middelen "a" en "b" hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling effectief maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een  
5 farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of  
conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte, erfelijke  
cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een  
prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige  
sclerosis, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en Down's  
10 Syndroom, in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende (a)  
een verbinding van Formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout  
ervan; (b) een geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of  
Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch  
middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel,  
15 bijv. Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidatie middel, cholesterol  
modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL  
verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv.  
Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc.;  
en (c) een farmaceutisch aanvaardbare drager; waarin de actieve middelen  
20 "a" en "b" hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling  
effectief maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een  
farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of  
conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte en Down's  
25 Syndroom, in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende (a)  
een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout  
ervan; (b) een geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of  
Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch  
middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel,  
30 bijv. Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidatie middel, cholesterol

modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv. Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc.; en (c) een farmaceutisch aanvaardbare drager; waarin de actieve middelen

5 “a” en “b” hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling effectief maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie geassocieerd met A $\beta$ -peptide productie in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende

10 het toedienen aan genoemd zoogdier van (a) een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan; en (b) een geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel, bijv. Celebrex™, Bextra™,

15 etc., anti-oxidatie middel, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv. Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc.; waarin de actieve middelen “a” en “b” hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling effectief

20 maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte,

25 insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en Down's Syndroom, in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van (a) een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan; en (b) een geheugen versterkend middel, bijv. Aricept™ en/of

30 Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch

middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel, bijv. Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidatie middel, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, bijv. 5 Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Norvasc™, Caduet™, etc.; waarin de actieve middelen "a" en "b" hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling effectief maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode 10 voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit Alzheimer's ziekte en Down's Syndroom, in een zoogdier, met inbegrip van een mens, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van (a) een verbinding van Formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan; en (b) een geheugen versterkend middel, bijv. 15 Aricept™ en/of Namenda™, antidepressivum, bijv. Zoloft™, anxiolytisch, antipsychotisch middel, bijv. Geodon™, slaapstoornis middel, anti-inflammatoir middel, bijv. Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidatie middel, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel dat LDL verlaagt of HDL verhoogt), bijv. Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) 20 antagonist, bijv. Cimetadine™, en anti-hypertensief middel, bijv. Novasc™; Caduet™, etc.; waarin de actieve middelen "a" en "b" hierboven aanwezig zijn in hoeveelheden die de samenstelling effectief maken in de behandeling van zo'n ziekte of conditie.

Verbindingen van Formule I, of willekeurig welke van de 25 combinaties beschreven in de alinea's onmiddellijk hierboven, kunnen optioneel worden gebruikt in combinatie met een bekende P-glycoproteïne remmer, zoals verapamil.

Verwijzingen hierin naar ziekten en condities "geassocieerd met A $\beta$ -peptide productie" hebben betrekking op ziekten of condities die ten 30 minste ten dele worden veroorzaakt door A $\beta$ -peptide en/of de productie

ervan. Aldus is A $\beta$ -peptide een factor die bijdraagt, maar niet noodzakelijk de enige factor die bijdraagt, aan "een ziekte of conditie geassocieerd met A $\beta$ -peptide productie."

De verbindingen van Formule I of hun farmaceutisch aanvaardbare zouten kunnen ook worden gebruikt voor het moduleren of remmen van de Notch signaal route in organismen, met inbegrip van mensen. De Notch signaal route is een evolutionair geconserveerd mechanisme dat door organismen, variërend van wormen tot en met mensen, wordt gebruikt voor het reguleren van de lotsbepaling van verscheidene cel-afstammingslijnen. Notch behoort tot de familie van epidermale groeifactor-achtige homeotische genen, die coderen voor transmembraan eiwitten met variabele aantallen van epidermale groeifactor-achtige repeterende sequenties in het extracellulaire domein. Er is toenemend bewijs voor een rol van de Notch route in ziekte bij de mens. Alle componenten van de route moeten nog worden geïdentificeerd, maar onder degene die tot op heden zijn geïdentificeerd, kunnen mutaties die hun interactie met elkaar beïnvloeden tot een verscheidenheid van syndromen en pathologische condities leiden.

Bijvoorbeeld is Notch signalering typisch met de beslissing over het lot van de cel geassocieerd. De vondst dat Notch activatie de uitgroei van capillairen stimuleert, suggereert dat Notch receptors geactiveerd moeten worden om mogelijk te maken dat dit proces optreedt. Derhalve verschaft Notch modulatie een methode voor het reguleren van angiogenese. Modulatie van Notch signalering kan specifiek worden gebruikt voor het moduleren van angiogenese (bijv. door Notch signalering te blokkeren om angiogenese te blokkeren). Deze remming van angiogenese in vivo kan als een therapeutisch middel voor het behandelen van een verscheidenheid van ziekten worden gebruikt, met inbegrip van, maar niet beperkt tot kanker, diabetische retinopathie, reumateuze artritis, psoriase, ontstoken- darm ziekte en arteriosclerose.

De Notch route is ook betrokken bij de ontwikkeling en maturatie van T cellen, zoals beschreven in Radtke, F. et al., *Immunity* 10:547-558, 1999. De verbindingen van Formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten zijn derhalve bruikbare kandidaten voor het moduleren van het  
5 immuunsysteem, met inbegrip van de behandeling van ontsteking, astma, graft afstoting, graft versus host ziekte, autoimmuunziekte en transplantaatafstoting.

Bovendien hebben een aantal studies gepubliceerd tussen 2002 en 2004 overtuigend bewijs geleverd dat Notch signalering vaak verhoogd is  
10 in een verscheidenheid van menselijke tumoren (met inbegrip van, maar niet beperkt tot borst, prostaat, pancreas en T-cel acute lymfoblastische leukemie). Eén sleutelstudie verschaft een sterke genetische link met de rol van Notch in belangrijke tumortypes. Specifiek hebben Weijzen et al. aangetoond dat Notch signalering het neoplastische fenotype in mense-  
15 lijke Ras-getransformeerde cellen instandhoudt. Weijzen et al. (2002) *Nature Med* 8: 979. Omdat 30% van maligniteiten bij de mens activerende mutaties in ten minste één van de drie isovormen van Ras kan dragen, vergroot deze vondst de kans dat Notch remmers een machtige toevoeging aan anti-kanker therapie zouden vormen. De bevindingen van een andere  
20 studie onderschrijven een centrale rol voor afwijkende Notch signalering in de pathogenese van T cel acute lymfoblastische leukemie/lymfoma bij de mens. Pear et al., *Current Opinion in Hematology* (2004), 11(6), 426-433.

Dienovereenkomstig kunnen de verbindingen van Formule I of hun farmaceutisch aanvaardbare zouten worden gebruikt voor het behandelen  
25 van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit kanker, arteriosclerose, diabetische retinopathie, reumateuze artritis, psoriase, ontstoken-darm ziekte ontsteking, astma, graft afstoting, graft versus host ziekte, autoimmuunziekte en transplantaatafstoting.

Zoals hierin gebruikt duidt de term "behandelen" op het omkeren,  
30 verlichten of remmen van de voortgang van een ziekte, stoornis of conditie,

of één of meer symptomen van zo'n ziekte, stoornis of conditie, waarop zo'n term van toepassing is. Zoals hierin gebruikt kan "behandelen" ook duiden op het verkleinen van de waarschijnlijkheid of de incidentie dat een ziekte, stoornis of conditie in een zoogdier voorkomt, in vergelijking met een  
5 onbehandelde controle populatie, of in vergelijking met hetzelfde zoogdier vóór behandeling. Bijvoorbeeld kan, zoals hierin gebruikt, "behandelen" duiden op preventie van een ziekte, stoornis of conditie, en kan omvatten dat het begin van een ziekte, stoornis of conditie wordt uitgesteld of verhinderd, of dat de symptomen geassocieerd met een ziekte, stoornis of  
10 conditie worden uitgesteld of verhinderd. Zoals hierin gebruikt kan "behandelen" ook duiden op het verminderen van de ernst van een ziekte, stoornis of conditie of symptomen geassocieerd met zo'n ziekte, stoornis of conditie voordat een zoogdier door de ziekte, stoornis of conditie wordt getroffen. Een dergelijke preventie of vermindering van de ernst van een  
15 ziekte, stoornis of conditie vóór aandoening heeft betrekking op de toediening van de samenstelling van de onderhavige uitvinding, zoals hierin beschreven, aan een individu dat ten tijde van de toediening niet door de ziekte, stoornis of conditie is getroffen. Zoals hierin gebruikt kan "behandelen" ook duiden op het voorkomen dat een ziekte, stoornis of  
20 conditie of één of meer symptomen geassocieerd met zo'n ziekte, stoornis of conditie opnieuw optreedt. De termen "behandelen" en "therapeutisch" zoals hierin gebruikt duiden op de handeling van behandelen, zoals "behandelen" hierboven is gedefinieerd.

Verbindingen van Formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare  
25 zouten kunnen worden bereid zoals beschreven in de volgende reactieschemas en discussie. Tenzij anders is aangegeven, als aangeduid in de hiernavolgende reactieschemas en discussie, zijn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , A, Z en n zoals hierboven gedefinieerd.

De verbindingen van Formule I kunnen asymmetrische koolstof-  
atomen hebben en kunnen derhalve voorkomen als racemische mengsels,  
diastereoisomeren, of als individuele optische isomeren.

Scheiding van een mengsel van isomeren van verbindingen van  
5 Formule I in enkelvoudige isomeren kan worden uitgevoerd volgens  
conventionele in het vakgebied bekende methoden.

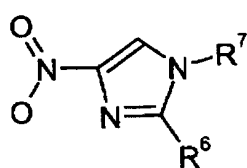
De verbindingen van Formule I kunnen worden bereid door de  
hieronder beschreven methoden, tezamen met synthetische methoden die  
op het vakgebied van de organische chemie bekend zijn, of modificaties en  
10 afgeleide versies waarmee de vakman vertrouwd is. Geprefereerde  
methoden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, degene die hieronder zijn  
beschreven.

De hieronder beschreven reacties worden uitgevoerd in oplos-  
middelen die geschikt zijn voor de gebruikte reagentia en materialen en  
15 die geschikt zijn voor gebruik in de beschreven reacties. In de beschrijving  
van de hieronder beschreven synthetische methoden, dient ook te worden  
begrepen dat alle reactiecondities, ongeacht of ze feitelijk of voorgesteld  
zijn, met inbegrip van keuze van oplosmiddel, reactietemperatuur, reactie  
tijdsduur, reactiedruk, en andere reactiecondities (zoals watervrije  
20 condities, onder argon, onder stikstof, etc.), en opwerkingsprocedures, die  
condities zijn, die voor die reactie standaard zijn, zoals gemakkelijk door  
de vakman zal worden ingezien. Alternatieve methoden kunnen eveneens  
worden gebruikt.

Verbindingen van formule II waarin R<sup>7</sup> een alcoholgroep bevat,  
25 kunnen worden geoxideerd door middel van een op het vakgebied bekende  
standaard oxidatiemethode, zoals bijv. Dess-Martin reagentia, Swern  
oxidatie, of gebruik van SO<sub>3</sub>-pyridine, CrO<sub>3</sub>, om verbindingen van formule  
II te verschaffen waarin R<sup>7</sup> een keton of aldehyde bevat. Verbindingen van  
formule II waarin R<sup>7</sup> een keton of aldehyde is, kunnen worden geconver-  
30 teerd in de overeenkomstige verbindingen van formule II waarin R<sup>7</sup> een

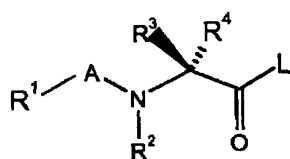
imine (door reactie met een amine), olefine (door een Wittig reactie), alcohol (door een Grignard reactie), of ander derivaat is (door standaard reacties).

De verbindingen van formule **I** van de onderhavige uitvinding en  
5 hun zouten kunnen worden bereid door een reactie werkwijze omvattende een verbinding van formule **II**



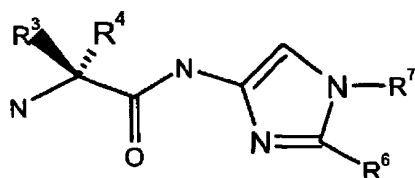
(II)

met een verbinding van formule **III**



(III)

10 of reageren van een verbinding van formule **IV**



(IV)

met een verbinding van formule **V**



(V)

waarin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, en A zijn zoals boven gedefinieerd en L is  
15 hydroxy of een geschikte vertrekkende groep. Desgewenst kan het 4-amino-imidazool derivaat van formule **I** of synthetisch tussenproduct van formule **IV** door aan de vakman bekende methoden in een zout worden geconverteerd.

Voorbeelden van specifieke verbindingen van formule **III** en **V** waarin L is hydroxy of een geschikte vertrekkende groep zijn die waarin L een halogeen atoom, zoals Cl, Br, of I voorstelt, of A-L is een alkyl of aryl ester.

5       Verbindingen in formule **I** kunnen worden bereid door reageren van een verbinding van formule **II** en een carbonzuur van formule **III**, of een verbinding van formule **IV** met een verbinding van formule **V**. Verbindingen van formule **IV** kunnen worden bereid door reageren van een verbinding van formule **II** met een verbinding van formule **VI**.

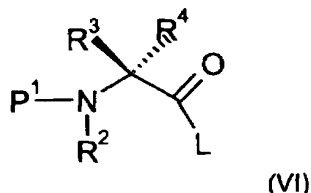
10       De reactie tussen verbindingen van formule **II** en verbindingen van formule **III**, tussen verbindingen van formule **IV** en verbindingen van formule **V**, en tussen verbindingen van formule **II** en verbindingen van formule **VI**, kan worden uitgevoerd door standaardmethoden. Bijvoorbeeld kunnen, waar L een hydroxy groep is, deze reacties worden uitgevoerd in  
15   de aanwezigheid van een koppelingsmiddel of een polymeer-gedragen koppelingsmiddel, zoals bijv. carbodiimide, d.w.z. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, of N'-methylpolystyreen in de aanwezigheid of afwezigheid van HOBt, in een geschikt  
20   oplosmiddel zoals bijv. een enkelvoudig oplosmiddel of een combinatie van verscheidene oplosmiddelen gekozen uit dichloormethaan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), tetrahydrofuran (THF), diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 1,4-dioxaan, acetonitrile, ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), toluen, N,N-dimethylformamide (DMF), of dimethylsulfoxide (DMSO), bij een geschikte temperatuur zoals van  
25   ongeveer  $-10^\circ\text{C}$  tot ongeveer reflux, voor een geschikte tijd gemonitord door chromatografie of LC-MS. Een alternatieve methode, waarin L is OH, wordt uitgevoerd door converteren van OH tot een vertrekkende groep door reactie met oxalylchloride, thionylchloride of een gemengd anhydride methode, gebruikmakend van een alkyl chloorformiaat, zoals C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl  
30   chloorformiaat, in de aanwezigheid van een base zoals triethylamine, N,N-

diisopropylethylamine, pyridine, of dimethylaminopyridine, in een geschikt oplosmiddel zoals bijv. methyleenchloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluen, diethylether, acetonitrile, 1,4-dioxaan, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), N-methyl pyrrolidinon (NMP), of xyleen, bij een temperatuur van ongeveer  $-30^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer kamertemperatuur.

Alternatief kan aminoimidazoolkoppeling als volgt worden gerealiseerd. Een verbinding van formule **I** kan worden bereid door koppeling van een amino-imidazool **II** met **III** waarin  $\text{C(=O)L}$  is een ester, in de aanwezigheid van trialkylaluminium bij voorkeur trimethylaluminium in een geschikt oplosmiddel zoals methyleenchloride, THF, dioxaan, toluen, etc., bij een geschikte temperatuur, zoals van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer reflux, of in een afgesloten reactor (zoals afgesloten buis of inschroefflesjes). Op gelijksoortige wijze kan verbinding **IV** worden bereid door reageren van een amino-imidazool **II**, triamethylaluminium en N-Boc van een alfa-aminozuur ester, gevolgd door verwijdering van de Boc groep gebruikmakend van standaard methoden.

De beschermde aminoverbindingen van formule **VI**, waarin  $\text{P}^1$  een blokkerende groep zoals een N-Boc groep is, kunnen worden bereid door in de literatuur bekende methoden, bijvoorbeeld de methoden beschreven in Theodora W. Greene's boek "Protective Groups in Organic Synthesis". Verbindingen van formule **IV** kunnen in een analoge methode als boven worden bereid door reageren van verbinding van formule **II** met een verbinding van formule **VI**, gevolgd door deblokken van de  $\text{P}^1$  groep. Deprotectie kan door middel van bekende methoden worden uitgevoerd, bijvoorbeeld wanneer  $\text{P}^1$  is N-Boc, verwijdering door willekeurig welke in de literatuur bekende methoden, bijvoorbeeld  $\text{HCl(g)}$  in een geschikt oplosmiddel zoals 1,4-dioxaan, diethylether of trifluorazijnzuur in methyleenchloride. Vele andere aminobeschermende groepen zijn bekend en kunnen eveneens worden gebruikt, zoals benzyl of *p*-methoxy-benzyl,

trimethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, etc. Methoden voor het deblokken van dergelijke groepen zijn ook in de literatuur bekend en kunnen worden gebruikt.



5 De verbindingen van formule II, III, IV, V en VI, in bepaalde omstandigheden, zijn bekende verbindingen of kunnen worden verkregen volgens aan de vakman bekende methoden.

Verbindingen van formule III en V, waarin L een vertrekkende groep als boven gedefinieerd is, kunnen volgens conventionele methoden  
10 uit de overeenkomstige carbonzuren van formule III waarin X is hydroxy worden verkregen.

Verbindingen van formule IV kunnen worden bereid door reageren van een verbinding van formule II met een verbinding van formule V gebruikmakend van bekende methoden.

15 Een estergroep van R<sup>7</sup> in verbindingen van formule I of II kan worden geconverteerd tot het overeenkomstige amide gebruikmakend van een soortgelijke methode voor de vorming van een amide binding, bij voorkeur gebruikmakend van trimethylaluminium in een geschikt oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, zoals THF/tolueen.

20 Een ketogroep van R<sup>7</sup> in verbindingen van formule I of II kan worden geconverteerd tot het overeenkomstige amine gebruikmakend van een gevestigde reductieve amineringsmethode door reageren van zo'n keton met een geschikt amine, met of zonder zure katalysator/ammonium acetaat/droogmiddelen (zoals watervrij Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> of MgSO<sub>4</sub>), en een reductie-  
25 middel, zoals natrium triacetoxy boorhydride, natrium cyanoboorhydride, of natrium boorhydride, of de overeenkomstige polymeergebonden-NaBH<sub>4</sub>, polymeergebonden-NaBH<sub>3</sub>CN, of polymeergebonden-NaB(OAc)<sub>3</sub>H, of

willekeurig welk reductiemiddel (bijv. hydrogenering) dat in de literatuur bekend is voor het reduceren van een imine binding tot een amine, in een geschikt oplosmiddel, zoals dichloorethaan, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, *t*-butanol of toluen, bij een temperatuur van  
5 ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer reflux, bij voorkeur van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer 65°C.

Verbindingen waarin R<sup>6</sup> een halogroep is, kunnen worden gegene-  
reerd door reageren van het uitgangsmateriaal waarin R<sup>6</sup> is H met NBS  
(N-broomsuccinamide), NCS (N-chloorsuccinamide), of SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> in een  
10 geschikt oplosmiddel zoals methyleenchloride, koolstoftetrachloride of  
chloroform. De halogroep kan daarna worden vervangen door een andere  
groep gebruikmakend van in het vakgebied bekende methoden, zoals  
halogeen-metaal uitwisseling, gevolgd door afschrikken met een  
elektrofiel, of gebruikmakend van typische Suzuki koppelingscondities  
15 onder toepassing van een katalysator zoals een palladium complex, bijv.  
tetrakis(trifenylfosfine)-palladium, met natriumcarbonaat als een base, in  
een geschikt oplosmiddel zoals THF, DME, of ethanol, en een boronzuur.

4-amino-imidazool **II** kan worden bereid door de volgende in de  
chemische literatuur bekende methoden (bijv., Tetrahedron, **1995**, 51,  
20 2875-2894; J. Chem. Soc. Perkin 1, **1987**, 2819-2828; Bull. Chem. Soc. Fr.  
**1994**, 131, 200-209; Tetrahedron Lett. **1996**, 4423-4426; Tetrahedron  
**1996**, 37, 4423-4426; Tetrahedron, **1994**, 50, 5741-5752; Heterocycles,  
**1994**, 37, 1511-1520; Tetrahedron Lett. **1999**, 1623-1626; Organic Lett.  
2002, 4, 4133-4134; Organic Lett. 2000, 2, 1233-1236; J. Med. Chem. 1990,  
25 33, 1091-1097; of door de hieronder beschreven methoden.

Schema 1 illustreert methoden die geschikt zijn voor de bereiding  
van amino-imidazool verbindingen van formule I. Met verwijzing naar  
Schema 1, levert behandeling van een oplossing van 1,4-dinitroimidazool  
(*J. Phys. Chem.* (1995) Vol. 99, pp. 5009-5015) in dimethylsulfoxide  
30 (DMSO), pyridine-water, water, een alcohol, of een alcohol-water

oplosmiddelsysteem, maar bij voorkeur in een lagere alcohol zoals methanol, van ongeveer  $-20^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $50^{\circ}\text{C}$ , bij voorkeur van ongeveer  $-5^{\circ}\text{C}$  tot  $35^{\circ}\text{C}$ , met een primair alkyl- of arylamine ( $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ) 1-*N*-gesubstitueerde-4-nitroimidazolen van formule 2A op. 1,4-dinitroimidazool  
5 is een hoog energetische, semi-stabiele stof en dient te allen tijde als het niet gebruikt wordt in een vriezer te worden bewaard. Thermodynamische metingen hebben aangetoond dat het bij  $35^{\circ}\text{C}$  onder adiabatische condities potentieel genoeg energie kan genereren om hevig te exploderen. Extreme voorzichtigheid moet te allen tijde bij gebruik van dit materiaal in acht  
10 worden genomen. Reductie van de nitroverbinding van formule 2A tot het amine van formule 3A kan worden uitgevoerd door een mengsel van een verbinding van formule 2A en een edelmetaal katalysator, in een oplosmiddel zoals ethylacetaat, tetrahydrofuran, dioxaan, of een mengsel ervan, bloot te stellen aan een atmosfeer van waterstofgas bij een druk  
15 van ongeveer 1 tot 100 atmosfeer, waarbij een geprefereerde druk van waterstofgas ongeveer één tot ongeveer tien atmosfeer is. Palladium is de geprefereerde edelmetaal katalysator. Het metaal kan op geschikte wijze op een inerte vaste drager zoals houtskool worden gesuspenderd en gefiltreerd om het amine van formule 3A te verschaffen.. Alternatief kan  
20 de nitrogroep van formule 2A tot het amine van formule 3A worden tot stand gebracht door een mengsel van een verbinding van formule 2A bloot te stellen aan zink/HCl of ijzer/HCl of met  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  of met  $\text{NaBH}_2\text{S}_3$ .

Het resulterende amine van formule 3A wordt onmiddellijk met een zuurchloride, zuuranhydride, of een geactiveerd carbonzuurderivaat  
25 (gedefinieerd door Formule III) gereageerd, in de aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, of 2,6-lutidine, van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot  $40^{\circ}\text{C}$ . De reactie tussen verbindingen van formule 3A en verbindingen van formule III kan worden uitgevoerd door standaardmethoden. Bijvoorbeeld kunnen, waar L van formule III een  
30 hydroxy groep is, deze reacties worden uitgevoerd in de aanwezigheid van

een koppelingsmiddel of een polymeer-gedragen koppelingsmiddel, zoals bijvoorbeeld carbodiimide, d.w.z. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, of N'-methylpolystyreen in de aanwezigheid of afwezigheid van HOBt, in een geschikt oplosmiddel zoals bijv. een enkelvoudig oplosmiddel of een combinatie van verscheidene oplosmiddelen gekozen uit dichloormethaan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), tetrahydrofuran (THF), diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 1,4-dioxaan, acetonitrile, ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), toluen, N,N-dimethylformamide (DMF), of dimethylsulfoxide (DMSO), bij 5 een geschikte temperatuur zoals van ongeveer  $-10^\circ\text{C}$  tot ongeveer reflux, voor een geschikte tijd gemonitord door chromatografie of LC-MS. Een alternatieve methode, waarin L is OH, wordt uitgevoerd door converteren van OH tot een vertrekkende groep door reactie met oxalylchloride, thionylchloride of een gemengd anhydridemethode, gebruikmakend van 15 een alkyl chloorformiaat, zoals  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl chloorformiaat, in de aanwezigheid van een base zoals triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine, of dimethylaminopyridine, in een geschikt oplosmiddel zoals bijvoorbeeld methyleenchloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluen, diethylether, acetonitrile, 1,4-dioxaan, N,N-dimethylformamide, 20 dimethylsulfoxide (DMSO), N-methyl pyrrolidinon (NMP), of xyleen, bij een temperatuur van ongeveer  $-30^\circ\text{C}$  tot ongeveer kamertemperatuur.

Alternatief kan aminoimidazool koppeling als volgt worden gerealiseerd. Een verbinding van formule I kan worden bereid door koppeling een amino-imidazool 3A met een verbinding van formule III 25 waarin  $\text{C(=O)L}$  een ester is, in de aanwezigheid van trialkylaluminium, bij voorkeur trimethylaluminium, in een geschikt oplosmiddel, zoals methyleenchloride, THF, dioxaan, toluen, etc., bij een geschikte temperatuur, zoals van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer reflux, of in een afgesloten reactor (zoals afgesloten buis of inschroefflesjes).

Alternatief wordt het resulterende amine van formule **3A** onmiddellijk met een zuurchloride, zuuranhydride, of een geactiveerd carbonzuurderivaat (gedefinieerd door Formule **IV**) gereageerd, in de aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, of 2,6-lutidine, van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot  $40^{\circ}\text{C}$  om een verbinding van formule **4A** te vormen. De reactie tussen verbindingen van formule **3A** en verbindingen van formule **IV** kan worden uitgevoerd door standaard methoden. Bijvoorbeeld kunnen, waar L van formule **IV** een hydroxy groep is, deze reacties in de aanwezigheid van een koppelingsmiddel of een polymeer-gedragen koppelingsmiddel worden uitgevoerd, zoals bijv. carbodiimide, d.w.z. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, of N'-methylpolystyreen in de aanwezigheid of afwezigheid van HOBt, in een geschikt oplosmiddel zoals bijv. een enkelvoudig oplosmiddel of een combinatie van verscheidene oplosmiddelen gekozen uit dichloormethaan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), tetrahydrofuran (THF), diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 1,4-dioxaan, acetonitrile, ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), tolueen, N,N-dimethylformamide (DMF), of dimethylsulfoxide (DMSO), bij een geschikte temperatuur zoals van ongeveer  $-10^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer reflux, voor een geschikte tijd gemonitord door chromatografie of LC-MS. Een alternatieve methode, waarin L is OH, wordt uitgevoerd door het converteren van OH in een vertrekkende groep door reactie met oxalylchloride, thionylchloride of een gemengd anhydridemethode, gebruikmakend van een alkyl chloorformiaat, zoals  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl chloorformiaat, in de aanwezigheid van een base zoals triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine, of dimethylaminopyridine, in een geschikt oplosmiddel zoals bijvoorbeeld methyleenchloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), tolueen, diethylether, acetonitrile, 1,4-dioxaan, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), N-methyl

pyrrolidinon (NMP), of xyleen, bij een temperatuur van ongeveer  $-30^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer kamertemperatuur.

Alternatief kan aminoimidazookoppeling als volgt worden gerealiseerd. Een verbinding van formule **4A** kan worden bereid door  
5 koppeling een amino-imidazool **3A** met een verbinding van formule **IV** waarin  $\text{C(=O)L}$  is een ester, in de aanwezigheid van trialkylaluminium, bij voorkeur trimethylaluminium in een geschikt oplosmiddel zoals methyleenchloride, THF, dioxaan, toluen, etc., bij een geschikte temperatuur, zoals van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer reflux,  
10 of in een afgesloten reactor (zoals afgesloten buis of inschroefflesjes). De beschermde aminoverbindingen gedefinieerd als PG, zoals een verbinding met een Boc groep, van formule **IV** kunnen worden bereid door in de literatuur bekende methoden, bijvoorbeeld de methoden beschreven in Theodora W. Greene's boek "Protecting Groups in Organic Synthesis".

15 Verbindingen gedefinieerd als door Formule **5A** kunnen worden bereid uit verbindingen van formule **4A** door deblokken van de PG groep. Deprotectie kan worden uitgevoerd door bekende methoden, bijvoorbeeld wanneer PG is N-Boc, verwijdering door willekeurig welke in de literatuur bekende methoden, bijvoorbeeld  $\text{HCl(g)}$  in een geschikt oplosmiddel zoals 1,4-dioxaan, diethylether of trifluorazijnzuur in  
20 methyleenchloride. Vele andere aminobeschermende groepen zijn bekend en kunnen eveneens worden gebruikt, zoals benzyl of *p*-methoxy-benzyl, trimethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, etc. Methoden voor deblokken van zulke groepen zijn eveneens in de literatuur bekend en kunnen worden  
25 gebruikt.

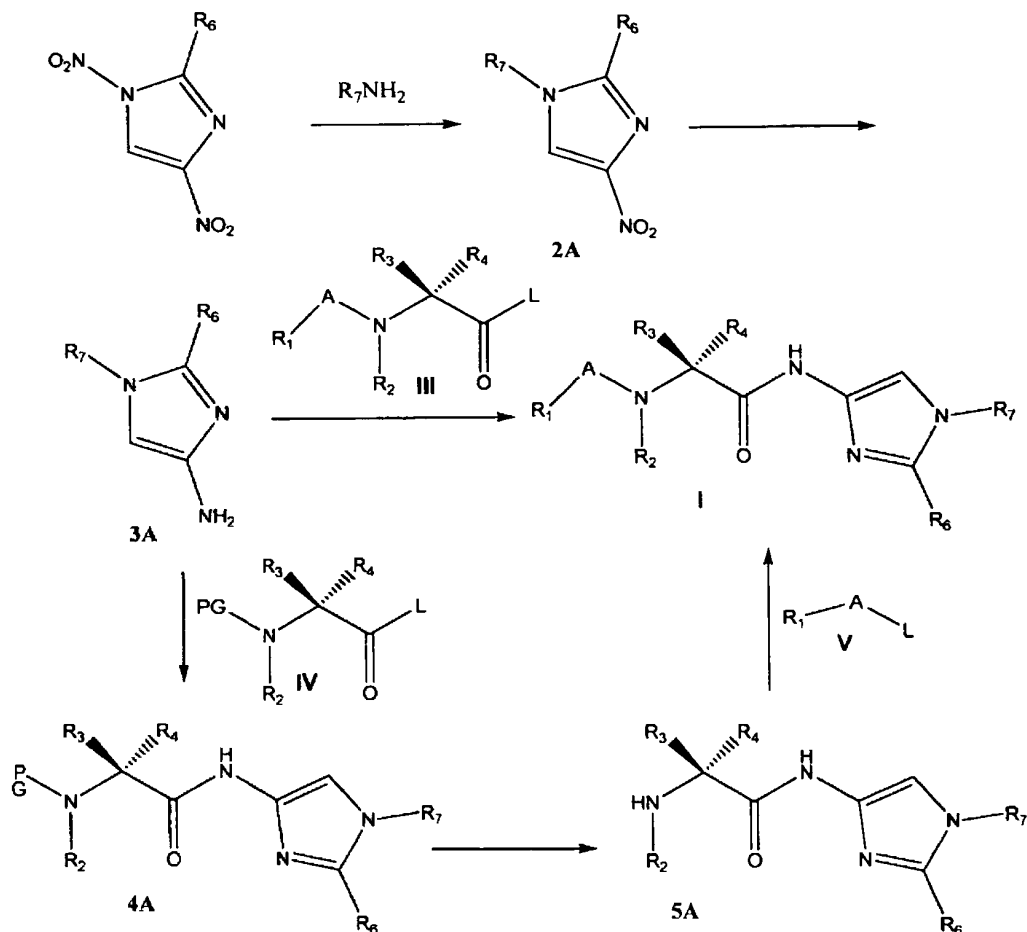
Verbindingen van Formule I kunnen worden gevormd door reactie tussen verbindingen van formule **5A** en verbindingen van formule **V** kunnen worden uitgevoerd door standaard methoden. Bijvoorbeeld kunnen, waar L een hydroxy groep is, deze reacties worden uitgevoerd in  
30 de aanwezigheid van een koppelingsmiddel of een polymeer-gedragen

koppelingsmiddel, zoals bijvoorbeeld carbodiimide, d.w.z. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, of N'-methylpolystyreen in de aanwezigheid of afwezigheid van HOBt, in een  
5 geschikt oplosmiddel zoals bijv. een enkelvoudig oplosmiddel of een combinatie van verscheidene oplosmiddelen gekozen uit dichloormethaan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), tetrahydrofuran (THF), diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 1,4-dioxaan, acetonitrile, ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), toluen, N,N-dimethylformamide (DMF), of dimethylsulfoxide (DMSO), bij een geschikte temperatuur zoals  
10 van ongeveer  $-10^\circ\text{C}$  tot ongeveer reflux, voor een geschikte tijd gemonitord door chromatografie of LC-MS. Een alternatieve methode, waarin L is OH, wordt uitgevoerd door converteren van OH in een vertrekkende groep door reactie met oxalylchloride, thionylchloride of een gemengd anhydride-methode, gebruikmakend van een alkyl chloorformiaat, zoals  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl  
15 chloorformiaat, in de aanwezigheid van een base zoals triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine, of dimethylaminopyridine, in een geschikt oplosmiddel zoals bijvoorbeeld methyleenchloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluen, diethylether, acetonitrile, 1,4-dioxaan, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), N-methyl  
20 pyrrolidinon (NMP), of xyleen, bij een temperatuur van ongeveer  $-30^\circ\text{C}$  tot ongeveer kamertemperatuur.

Alternatief kan aminoimidazool koppeling als volgt worden gerealiseerd. Een verbinding van formule I kan worden bereid door koppeling van een amino-imidazool **5A** met **V** waarin L is een ester, in de  
25 aanwezigheid van trialkylaluminium, bij voorkeur trimethylaluminium in een geschikt oplosmiddel zoals methyleenchloride, THF, dioxaan, toluen, etc., bij een geschikte temperatuur, zoals van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer reflux, of in een gesloten reactor (zoals gesloten buis of inschroefflesjes).

Alternatief kunnen verbindingen van Formule I worden gevormd door reactie tussen verbindingen van formule **5A** en verbindingen van formule **V** wanneer L is een aldehyde of keton, door gebruik van een gevestigde reductieve amineringsmethode door reageren van zo'n keton of  
5 aldehyde met een geschikt amine **5A**, met of zonder zure katalysator/ ammoniumacetaat/droogmiddelen (zoals watervrij  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  of  $\text{MgSO}_4$ ), en een reductiemiddel, zoals natrium triacetoxy boorhydride, natrium cyanoboorhydride, of natrium boorhydride, of de overeenkomstige polymeergebonden- $\text{NaBH}_4$ , polymeergebonden- $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , of polymeer-  
10 gebonden- $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ , of willekeurig welk reductiemiddel (bijvoorbeeld hydrogenering) dat in de literatuur bekend is voor het reduceren van een iminebinding tot een amine, in een geschikt oplosmiddel, zoals dichloor-ethaan, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, *t*-butanol of toluen, bij een temperatuur van circa kamertemperatuur tot circa reflux,  
15 bij voorkeur van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer 65°C.

**Schema 1**

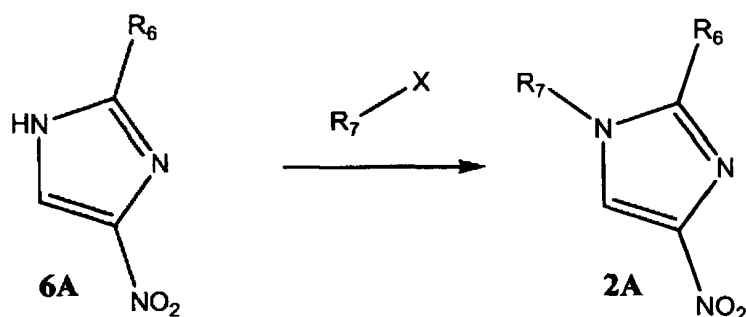


Schema 2 illustreert additionele methoden voor de synthese van  
 5 imidazoolverbindingen gedefinieerd als Formule 2A. Behandeling van  
 nitroimidazool 6A met een base zoals natriumhydride, kaliumhydride, alkyl  
 lithium, alkoxides, in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran, dimethyl-  
 formamide, methyleenchloride, ether, bij voorkeur dimethylformamide, van  
 ongeveer -60°C tot 40°C, waarin van -10°C tot 20°C wordt geprefereerd,  
 10 gevolgd door toevoeging van R<sub>7</sub>-X waarin X wordt gedefinieerd als Cl, Br, I,  
 F, alkylsulfonaat, of arylsulfonaat gevolgd door verwarming van de reactie  
 van 23 °C tot 150°C waarin 30-80°C te verkiezen is, levert imidazolen van  
 formule 2A op. Reductie van de nitroverbinding en koppelingsreactie wordt

uitgevoerd op een soortgelijke wijze als boven beschreven en is bruikbaar voor de bereiding van verbindingen van Formule I. Alternatief kan R7 verder gefunctionaliseerd worden door procedures beschreven in de stand van de techniek of gebruikmakend van aan de vakman bekende methoden.

5

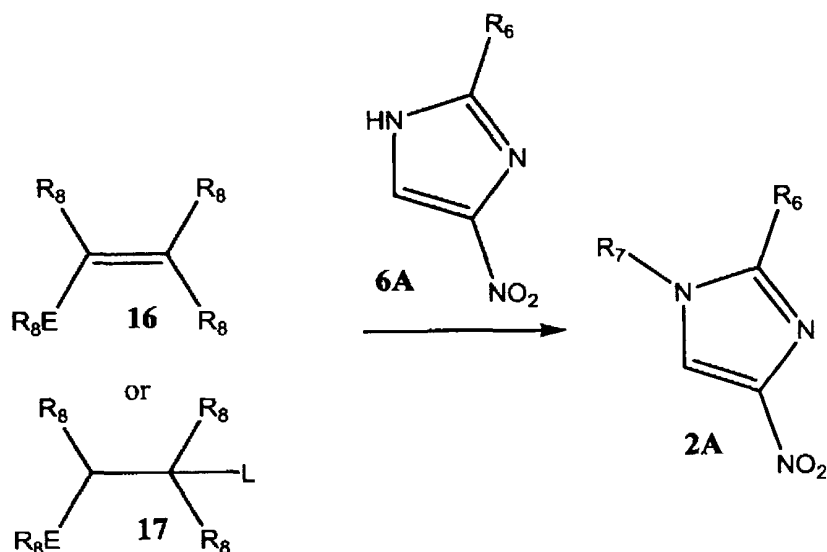
### Schema 2



Schema 3 illustreert additionele methoden voor de synthese van  
 10 nitro-imidazoolverbindingen gedefinieerd als Formule 2A. Een sleutel  
 uitgangsmateriaal voor de synthese is de verbinding met dubbele binding  
 (een verbinding van Formule 16 of 17) gesubstitueerd met de groep ER8 en  
 één tot drie groepen gekozen uit R<sup>8</sup>, waarin ER8 is gedefinieerd als een  
 elektronenzuigende groep gekozen uit C(=O)R<sup>9</sup>, C(=O)OR<sup>9</sup>, C9=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
 15 S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(=O)<sub>2</sub> NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, cyano, en heteroaryl. Daarenboven  
 kunnen verbindingen van formule 16 of 17 worden gedefinieerd waarin  
 ER8 is verbonden met één van de groepen R<sup>8</sup> of direct met de koolstof-  
 koolstof dubbele binding om een ring te vormen en omvat aldus  
 verbindingen zoals 2-cyclopenten-1-on en 2-cyclohexen-1-on. Alternatief  
 20 kunnen verbindingen van formule 17 waarin L wordt gedefinieerd als Cl,  
 Br, I, OC(=O)R<sup>9</sup>, of OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> worden gebruikt als uitgangsmaterialen;  
 voorbeelden van dergelijke verbindingen zijn 3-chloor-1-cyclopentanon, 3-  
 acetoxy-1-cyclobutanon. Aldus levert, met verwijzing naar Schema 3,

behandeling van  $\Rightarrow$  4-nitroimidazool **6A**, met een base zoals natriumhydride, kaliumhydride, cesiumcarbonaat, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-  
 een (DBU) of tetraalkylammoniumchloride, waarin DBU de geprefereerde  
 base is, met tussenproducten **16** of **17** in een oplosmiddel zoals acetonitrile,  
 5 methyleenchloride, 1,2-dichloroethaan, of chloroform, waarin acetonitrile  
 het geprefereerde oplosmiddel is, bij een temperatuur van ongeveer  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$   
 tot ongeveer  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , waarin  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  het geprefereerde bereik is,  
 additieproducten van formule **2A** op. Reductie van de nitroverbinding en  
 koppeling om verbindingen van formule **I** te geven, wordt op een soort-  
 10 gelijke wijze als boven beschreven uitgevoerd.

### Schema 3



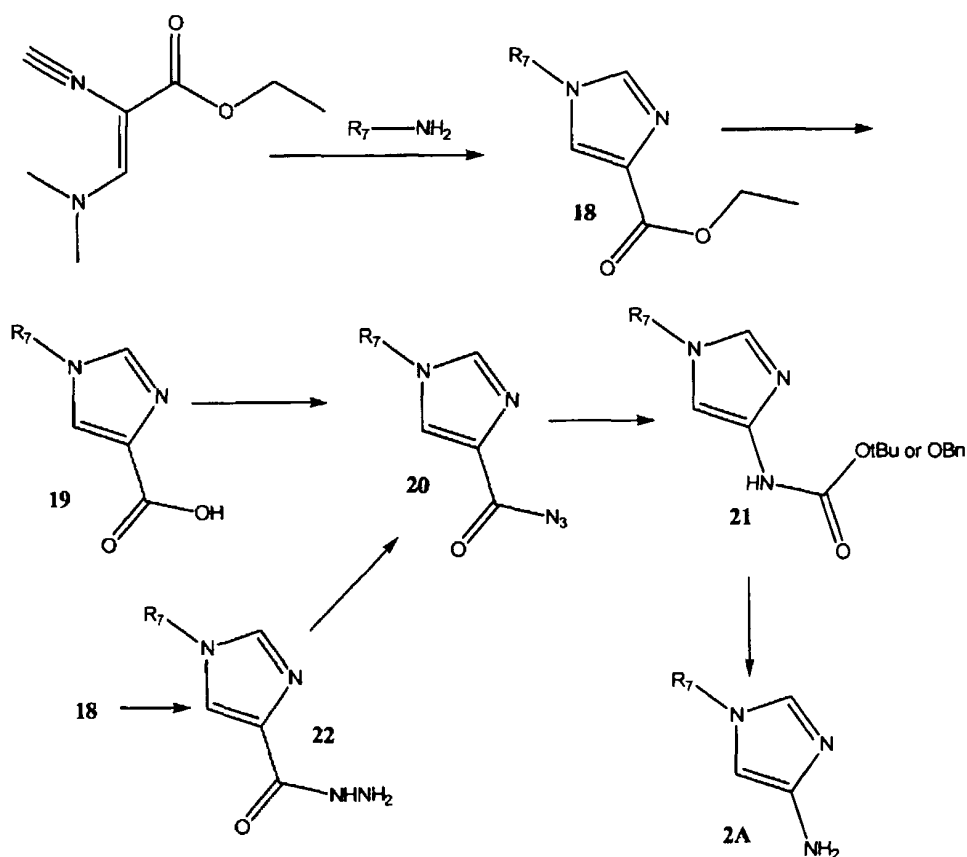
15 Schema 4 hieronder illustreert additionele methoden voor de  
 synthese van amino-imidazoolverbindingen gedefinieerd als Formule **2A**.  
 Behandeling van ethyl-2-isocyano-3-*N,N*-dimethylamino acrylaat of benzyl-  
 2-isocyano-3-*N,N*-dimethylamino acrylaat met een primair amine,  $\text{R}_7\text{-NH}_2$ ,  
 in een oplosmiddel zoals *n*-butanol, *n*-propanol, *l*-propanol, of ethanol, of in  
 20 de afwezigheid van oplosmiddel, waarin *n*-propanol of geen oplosmiddel

worden geprefereerd, van ongeveer 23 °C tot ongeveer 200 °C, waarin van ongeveer 60 °C tot 150 °C wordt geprefereerd, levert imidazolen van formule **18** op. Behandeling van ester **18** met een base zoals kaliumhydroxide, lithiumhydroxide, of natriumhydroxide in een - oplosmiddel zoals tetra-  
5 hydrofuran, water, methanol, ethanol, propanol, waarin methanol wordt geprefereerd, verschaft het zuur **19**. Het zuur wordt tot het acylazide **20** omgezet gebruikmakend van aan de vakman bekende methoden zoals behandeling van zuur **19** met thionylchloride of oxalylchloride van -20 tot 50 °C gevolgd door verwijdering van het resterende oplosmiddel en  
10 afschrikken met natrium of kalium azide in een oplosmiddel zoals toluen, tetrahydrofuran, methyleenchloride, dioxaan. Het azide **20** ondergaat Curtius omlegging tot het Boc **21** door verwarming van 5 °C -200 °C in een oplosmiddel zoals *t*-butanol, benzylalcohol, en ethanol. Als *t*-butanol wordt gebruikt kan deprotectie van de N-Boc beschermende groep worden  
15 verkregen met HCl of trifluorazijnzuur in een oplosmiddel zoals ether, tetrahydrofuran, waarin HCl in methanol wordt geprefereerd levert de gewenste aminoimidazool verbindingen van formule **2A** op. Als benzylalcohol wordt gebruikt kan deprotectie worden verkregen door het gebruik van een edelmetaal katalysator, in een oplosmiddel zoals ethylacetaat,  
20 tetrahydrofuran, dioxaan, of een mengsel ervan, tot een atmosfeer van waterstofgas bij een druk van ongeveer 1 tot 100 atmosfeer, waarin een geprefereerde druk van waterstofgas ongeveer één tot ongeveer tien atmosfeer is. Palladium is de geprefereerde edelmetaal katalysator die de gewenste aminoimidazool verbindingen van formule **2A** oplevert.  
25 Alternatief kan ester **18** worden behandeld met hydrazine in een oplosmiddel zoals water van een temperatuur van 50 °C tot 200 °C waarin 80 °C tot 120 °C wordt geprefereerd verschaft de hydrazide **22**. Het hydrazide **22** kan worden geconverteerd tot het acylazide **20** gebruikmakend van *t*-butylnitriet in een oplosmiddel of combinatie van  
30 oplosmiddelen zoals ether, methyleenchloride, dichloorethaan, chloroform,

waarin in ether/methyleenchloride wordt geprefereerd bij een temperatuur van  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  waarin  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  wordt geprefereerd. Het acylazide wordt daarna geconverteerd tot aminoimidazool verbindingen van formule 2A als boven beschreven.

5

**Schema 4**



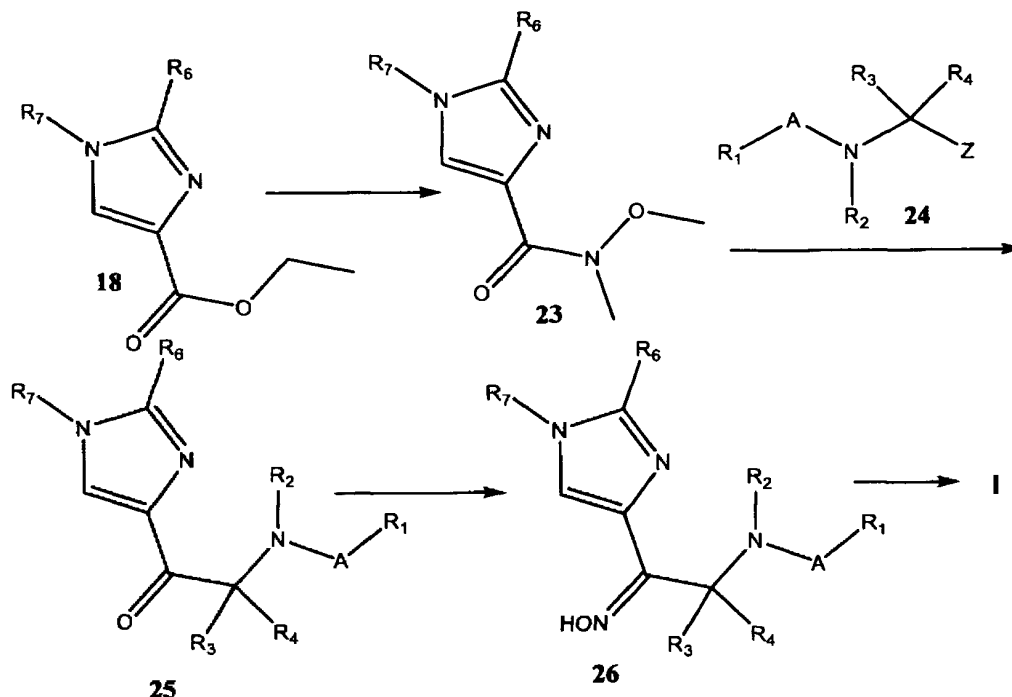
Schema 5 hieronder illustreert additionele methoden voor de synthese van amino-imidazoolverbindingen gedefinieerd als Formule I.

10    Behandeling van N-O-dimethyl hydroxylamine hydrochloride met trimethylaluminium in 1,2-dichloorethaan gevolgd door de toevoeging van ester 18, bereid als boven beschreven en verwarming bij circa  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot circa  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , waarbij een temperatuur van circa  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  wordt geprefereerd, levert imidazool 23 op. Toevoeging van een organometaal reagens 24 waarin Z

15    wordt gedefinieerd als lithiumhalogenide, magnesiumhalogenide, kalium-

wordt gedefinieerd als lithiumhalogenide, magnesiumhalogenide, kaliumhalogenide, waarin lithiumhalogenide wordt geprefereerd, aan een oplossing van amide **23** in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran, methyleenchloride, of diethylether, van een temperatuur van ongeveer  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  
5 ongeveer  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , waarin een bereik van ongeveer  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wordt geprefereerd, levert **25** op. Toevoeging van **25** aan een mengsel van hydroxylamine hydrochloride en kaliumacetaat in een lager alcoholisch oplosmiddel, waarin in ethanol wordt geprefereerd, bij ongeveer  $23^{\circ}\text{C}$ , levert oxime **26** op als een mengsel van isomeren. Behandeling van een aceton  
10 oplossing van oxime **26** bij ongeveer  $0^{\circ}\text{C}$  met waterig hydroxide gevolgd door paratolueensulfonylchloride levert volgend op extractieve opwerking een mengsel van O-sulfonyl verbinding op. Oplossing van het ruwe materiaal in een niet-polair oplosmiddel zoals benzeen, hexanen, of toluen, waarin benzeen wordt geprefereerd, en aanbrengen op een kolom van  
15 alumina gevolgd door elutie met chloroform-methanol (ongeveer 10:1) na ongeveer vijf minuten verschaft een verbinding van Formule I.

**Schema 5**

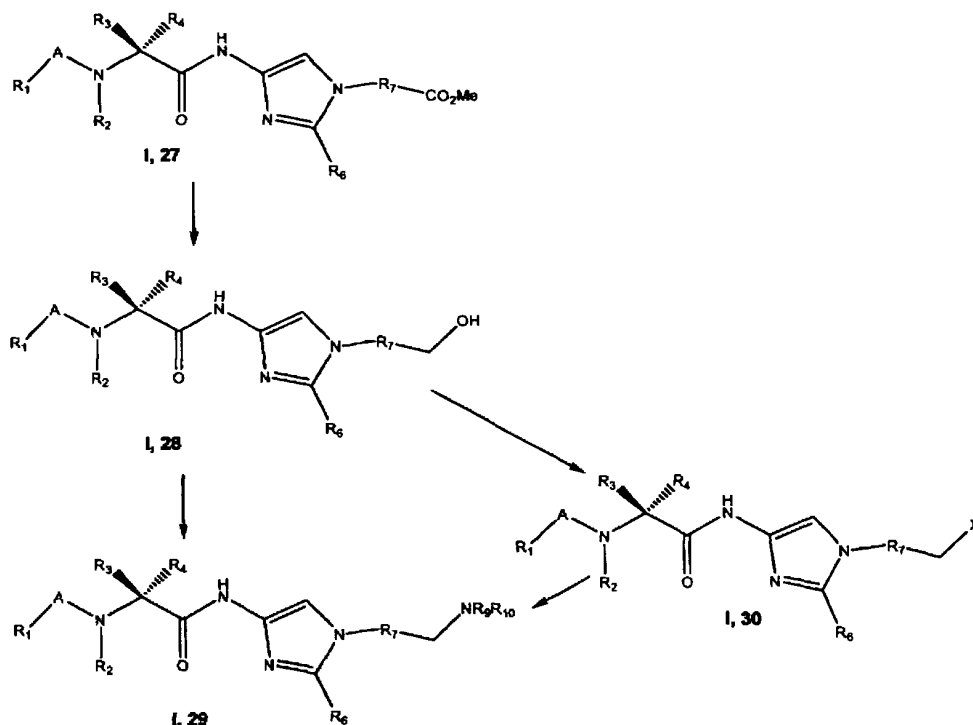


Schema 6 illustreert methoden geschikt voor bereiding van amino-imidazoolverbindingen van formule **I**. Verbinding van Formule **I**, **27** kan worden bereid gebruikmakend van boven beschreven methoden. Conversie van ester **I**, **27** tot alcohol van verbindingen **I**, **28** kan worden verkregen door behandeling van ester **I**, **27** met een geschikt reductiemiddel zoals natriumboorhydride of lithiumaluminiumhydride gebruikmakend van aan de vakman bekende condities. Verbindingen van formule **I**, **28** kunnen worden geoxideerd gebruikmakend van in het vakgebied bekende standaard oxidatiemethoden, zoals bijv. Dess-Martin reagentia, Swern oxidatie, of gebruik van SO<sub>3</sub>-pyridine, CrO<sub>3</sub>, waarin Swern oxidatie de voorkeur geniet voor het verschaffen van verbindingen die een aldehyde bevatten. Het aldehyde kan worden geconverteerd tot verbindingen van formule **I**, **29** gebruikmakend van gevestigde reductieve amineringsmethoden door reageren van het aldehyde met een geschikt amine **5A**, met of zonder zure katalysator/ammoniumacetaat/droogmiddelen (zoals water-

vrij  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  of  $\text{MgSO}_4$ ), en een reductiemiddel, zoals natrium triacetoxy boorhydride, natrium cyanoboorhydride, of natrium boorhydride, of de overeenkomstige polymeergebonden- $\text{NaBH}_4$ , polymeergebonden- $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , of polymeergebonden- $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ , of willekeurig welk reductiemiddel (bijv. hydrogenering) dat in de literatuur bekend is voor het reduceren van een iminebinding tot een amine, in een geschikt oplosmiddel, zoals dichloorethaan, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, *t*-butanol of toluen, bij een temperatuur van circa kamertemperatuur tot circa reflux, bij voorkeur van circa kamertemperatuur tot circa  $65^\circ\text{C}$ . Alternatief kan de alcohol van **I, 28** worden geconverteerd tot het overeenkomstige alkyl- of arylsulfonaat **I, 30** door behandeling van de alcohol met alkyl- of arylsulfonylchloride (waarin in mesylchloride wordt geprefereerd) in een oplosmiddel zoals methyleenchloride, tetrahydrofuran, toluen waarin methyleenchloride in de aanwezigheid van een amide zoals triethylamine, diisopropylamine, pyridine, 2,6-lutidine, waarin in triethylamine wordt geprefereerd bij een temperatuur van  $-50^\circ\text{C}$  tot  $23^\circ\text{C}$  waarin  $-0^\circ\text{C}$  tot  $30^\circ\text{C}$  wordt geprefereerd. Het aryl- of alkylsulfonaat wordt daarna gereageerd met een alkalimetaal azide (waarin natrium azide wordt geprefereerd), in een polair oplosmiddel zoals dimethylformamide, dimethylsulfoxide, alcohol, waarin ethanol wordt geprefereerd produceert een verbinding die een azide bevat. Dit tussenproduct azide kan worden gereduceerd door het azide bloot te stellen aan een edelmetaal katalysator, in een oplosmiddel zoals ethylacetaat, tetrahydrofuran, dioxaan, of een mengsel ervan, aan een atmosfeer van waterstofgas bij een druk van ongeveer 1 tot 100 atmosfeer, waarin een geprefereerde druk van waterstofgas ongeveer één tot ongeveer tien atmosfeer is. Palladium is de geprefereerde edelmetaal katalysator en de reactie levert de aminegroep op. De aminegroep kan daarna worden geconverteerd tot verbindingen van Formule **1, 29** gebruikmakend van de reductieve amineringscondities die

boven zijn beschreven.

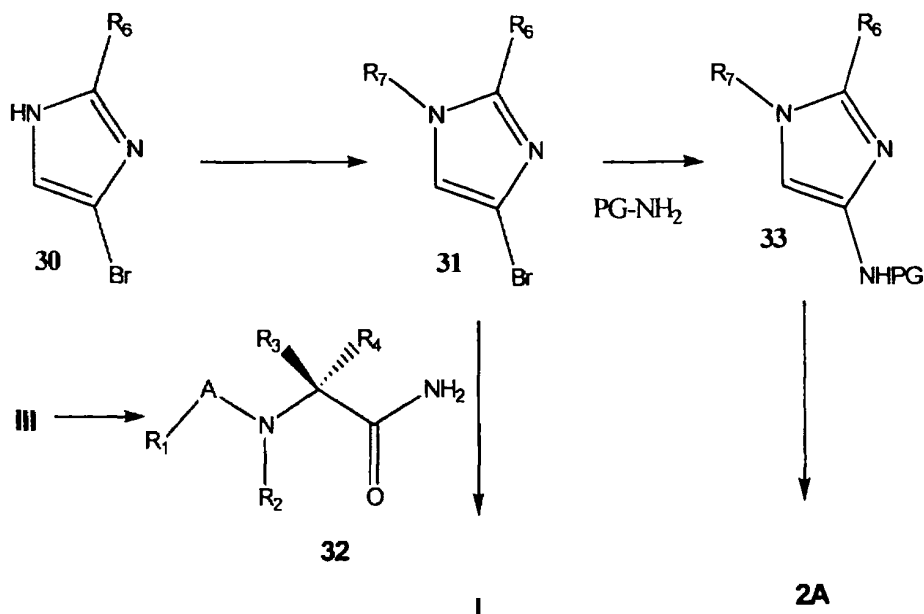
**Schema 6**



Onder verwijzing naar Schema 7 levert behandeling van een  
 5 oplossing van broomimidazool **30** met een base, zoals natriumhydride,  
 kaliumhydride, lithiumhydride, cesiumcarbonaat, natriumhydroxide,  
 kaliumhydroxide, cesiumhydroxide, lithiumdiisopropylamide, natrium-  
 amide, kaliumhexamethyldisilazide, natriumhexamethyldisilazide,  
 natrium *tert*-butoxide, of kalium *tert*-butoxide, in een reactie inert  
 10 oplosmiddel zoals tetrahydrofuran, 1,4-dioxaan, *N,N*-dimethylformamide,  
 dimethylsulfoxide, of toluen, van ongeveer  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , waarin  
 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tot  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  wordt geprefereerd, in de afwezigheid of aanwezigheid  
 van een fase transfer katalysator, zoals *tetra-n*-butylammoniumchloride,  
*tetra-n*-butylammoniumbromide, *tetra-n*-butylammoniumjodide, benzyl-  
 15 trimethylammoniumchloride, benzyltrimethylammoniumbromide, of  
 benzyltrimethylammoniumfluoride, gevolgd door de toevoeging van een  
 alkyl, allyl, of benzylchloride, bromide, jodide, alkylsulfonaat,  
 arylsulfonaat, of triflaet, imidazolen **31op**.

Behandeling van 1-gesubstitueerd-4-broomimidazool (**31**) met een tussenproduct van de formule **32** of PG-NH<sub>2</sub> (waarin PG is gedefinieerd als (C=O)alkyl of benzoyl) en een palladium katalysator zoals palladium (II) acetaat, allyl palladiumchloride dimeer, tris(dibenzylideenaceton)-  
5 dipalladium (0), tris(dibenzylideenaceton)dipalladium (0) chloroform adduct, of palladium (II) chloride, waarin palladium (II) acetaat, tris-(dibenzylideenaceton)dipalladium (0), en tris(dibenzylideenaceton)-dipalladium (0) chloroform adduct worden geprefereerd, en een fosfine ligand, bij voorkeur 9,9-dimethyl-4,5-bis(difenylfosfino)xantheen  
10 (XANTPHOS) wordt geprefereerd, en een base, zoals cesiumcarbonaat, of kaliumfosfaat (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), waarin kaliumfosfaat wordt geprefereerd, in een reactie inert oplosmiddel, zoals toluen, 1,4-dioxaan, of tetrahydrofuran, van ongeveer 0 °C tot 150 °C, waarin 20 °C tot 110 °C wordt geprefereerd, levert het gekoppelde product 1 op. Alternatief levert behandeling van 1-  
15 gesubstitueerd-4-broomimidazool (**31**) met een tussenproduct van de formule **32** of PG-NH<sub>2</sub> (waarin PG is gedefinieerd als (C=O)alkyl of benzoyl) en een diamine, zoals 1,2-ethyleendiamine, *N,N'*-dimethylethyleendiamine, of *cis*-1,2-diaminocyclohexaan, bij voorkeur *N,N'*-dimethylethyleendiamine, en koper (I) chloride, bromide of jodide, bij  
20 voorkeur koper (I) jodide, in de aanwezigheid van een kleine hoeveelheid water, bij voorkeur ongeveer 1% tot ongeveer 4% water, in een reactie inert oplosmiddel zoals 1,2-dimethoxyethaan, diglyme, *t*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, benzeen of toluen, bij voorkeur toluen, bij een temperatuur van ongeveer 40°C tot ongeveer 150°C, bij voorkeur ongeveer  
25 80°C tot ongeveer 120 °C de verbinding van formule **I** of verbindingen van formule **33** op. In het geval van verbinding **33** kan deze worden geconverteerd tot verbindingen van formula **2A** gebruikmakend van boven beschreven standaard methoden.

**Schema 7**



omgevingsdruk, d.w.z. ongeveer 1 atmosfeer, wordt vanwege het gemak geprefereerd.

De verbindingen van Formule I van de onderhavige uitvinding zijn bruikbaar in het remmen van A $\beta$ -peptide productie (dus gamma-secretase  
5 activiteit) in zoogdieren, en derhalve zijn ze in staat om te functioneren als therapeutische middelen in de behandeling van de hiervoor genoemde stoornissen en ziekten in een aangedaan zoogdier.

Van een specifieke verbinding van Formule I kan worden bepaald dat hij A $\beta$ -peptide productie remt door gebruik van aan de vakman  
10 bekende biologische assays, bijvoorbeeld de hieronder beschreven assays.

Voor het testen van de werkzaamheid in vitro, werd het effect van testverbindingen op de secretie van A $\beta$  uit cellen in weefsel culture bepaald. H4 cellen (neuroglioma van menselijke hersenen) werden stabiel getransfecteerd met menselijk APP695 dat de Zweedse Familiaire  
15 Alzheimers Ziekte mutatie bevat. Cellen werden verdeeld over 96-puts platen in een dichtheid van ongeveer 30 000 cellen/putje en kregen voor ongeveer 6 uur bij 37°C gelegenheid zich aan het plaatoppervlak te binden. Na deze tijd werden cellen gewassen om uitgescheiden A $\beta$  te verwijderen en vers medium met daarin testverbinding werd toegevoegd.  
20 Na incubatie met verbinding overnacht bij 37°C werd medium geoogst en onderworpen aan immunoassay om de hoeveelheid uit de cellen uitgescheiden A $\beta$  te bepalen. Verscheidene aan de vakman bekende assays voor A $\beta$  peptides kunnen op deze monsters worden toegepast voor het kwantificeren van A $\beta$  secretie. In deze aanvraag werd een twee-plaatsen  
25 sandwich ELISA uitgevoerd gebruikmakend van in de handel verkrijgbare monoklonale antilichamen, 6E10 en 4G8-gebiotinyld, om een schatting te verschaffen van de hoeveelheid van de meeste van de fysiologisch relevante vormen van A $\beta$ , bijv., A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42. Signalen van deze monsters werden vergeleken met standaard krommes, gegenereerd met

synthetisch A $\beta$ 1-40 peptide en gebruikt om IC<sub>50</sub> waarden voor elke testverbinding te berekenen.

5        Gebruikmakend van een dergelijke assay werd bepaald dat verbindingen van de onderhavige uitvinding een IC<sub>50</sub> activiteit voor het remmen van gamma-secretase activiteit hebben van minder dan ongeveer 800 micromolair. Geprefereerde verbindingen van de uitvinding zijn verbindingen waarvoor werd vastgesteld dat ze een IC<sub>50</sub> activiteit voor het remmen van gamma-secretase activiteit hebben van minder dan ongeveer 1 micromolair.

10        De volgende Voorbeelden illustreren de onderhavige uitvinding. Men dient echter te begrijpen, dat de uitvinding, zoals volledig hierin beschreven en zoals verwoord in de conclusies, niet bedoeld is om tot worden beperkt door de details van de volgende Voorbeelden.

15

## Voorbeelden

### Algemene Procedure A:

#### Koppelingsmethode voor amide vorming

##### a) EDC/ HOBt/trialkylamine Koppelingsprocedure

20        Een mengsel van een carbonzuur (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HOBt (1.1-1.5 eq.), EDC (1.2-1.8 eq.) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in een geschikt oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloor-ethaan, THF, of DMF, werd geroerd bij kamertemperatuur tot de vorming van product of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd  
25        onder gereduceerde druk verwijderd, het residu opgenomen in ethyl-acetaat (of soortgelijk geselecteerd oplosmiddel zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd gescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het gewenste product een basische functionele groep bevat, kan het wassen met verdund HCl worden weggelaten),

zoutoplossing, en gedroogd boven natriumsulfaat. Het oplosmiddel werd daarna verwijderd bij gereduceerde druk om product te verschaffen.

b) HATU/ trialkylamine Koppelingsprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HATU  
5 (1.1-1.5 eq.) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine)  
(3-6 eq.) in een geschikt oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen,  
bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF, of DMF, werd bij  
kamertemperatuur geroerd tot de vorming van product of verdwijning van  
uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd onder gereduceerde druk  
10 verwijderd, het residue opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk  
geselecteerd oplosmiddel zoals methyleenchloride of chloroform) en water.  
De organische laag werd gescheiden, gewassen met verdund HCl (indien  
het gewenste product een basische functionele groep bevat, kan het  
wassen met verdund HCl worden weggelaten), zoutoplossing, en gedroogd  
15 boven natriumsulfaat. Het oplosmiddel werd daarna verwijderd bij  
gereduceerde druk om product te verschaffen.

c) PyBOP/ trialkylamine Koppelingsprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), PyBOP  
(1.1-1.5 eq.) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine)  
20 (3-6 eq.) in een geschikt oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen,  
bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF, of DMF, werd bij  
kamertemperatuur geroerd tot de vorming van product of verdwijning van  
uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd verwijderd onder gereduceerde  
druk, het residue opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk geselecteerd  
25 oplosmiddel zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De  
organische laag werd gescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het  
gewenste product een basische functionele groep bevat, kan het wassen  
met verdund HCl worden weggelaten), zoutoplossing, en gedroogd boven  
natriumsulfaat. Het oplosmiddel werd verwijderd bij gereduceerde druk  
30 om product te verschaffen.

d) HBTU/trialkylamine Koppelingsprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HBTU (1.1-1.5 eq.), en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in een geschikt oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF, of DMF, werd bij kamertemperatuur geroerd tot de vorming van product of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd verwijderd onder gereduceerde druk, het residue opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk geselecteerd oplosmiddel zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd gescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het gewenste product een basische functionele groep bevat, kan het wassen met verdund HCl worden weggelaten), zoutoplossing, en gedroogd boven natriumsulfaat. Het oplosmiddel werd verwijderd bij gereduceerde druk om product te verschaffen.

15 e) Chloor-alkylformiaat Koppelingsprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1 eq.) en triethylamine (eq.) werd opgelost in een geschikt oplosmiddel, zoals DMF en gekoeld tot  $-23^{\circ}\text{C}$ . *Iso*-butyl formiaat (1 eq.) werd druppelsgewijs onder roeren toegevoegd. Na roeren voor een tijd (van 15 min tot 2 uur) werd een 2-amino-thiazool of een amine (1 eq.) toegevoegd en het roeren voor nog eens 30 min bij  $-23^{\circ}\text{C}$  voortgezet. Het mengsel werd daarna verwarmd tot kamertemperatuur tot amide vorming (typisch overnacht). Het mengsel werd afgeschikt met water en zoutoplossing en geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel zoals ethylacetaat, methyleenchloride of chloroform. De organische laag werd gewassen met verdund  $\text{NaHSO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$  en zoutoplossing en het oplosmiddel werd verwijderd onder gereduceerde druk om product te verschaffen. Zuivering kan nodig zijn.

TPTU Koppelingsprocedure

Aan het zuur (1 equiv) werd gesuspendeerd in droog DMF, diisopropylethyl amine (2-4 equiv) en TPTU (1 equiv) werden toegevoegd

en het resulterende mengsel werd voor 1 tot 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Aan een portie van deze oplossing werd het juiste amine toegevoegd en het mengsel werd overnacht bij kamertemperatuur geroerd. 1N NaOH werd toegevoegd en het resulterende mengsel werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische extracten werden geladen op SCX SPE (Silicycle, 1g) dat gewassen werd met MeOH. Het product werd dan met 1N triethylamine in MeOH geëluëerd en de resulterende fractie werd geconcentreerd. Zuivering geschiedde op een Waters XTerra PrepMS C18 OBD kolom (19 X 100mm) en gaf de titelverbinding. Gradiënt elutie met water/ acetonitrile (18ml/min) met een 1% trifluorazijnzuur modifactor (2ml/min).

Algemene Procedure B:

Methode voor reductieve aminering

a) Natrium triacetoxyborhydride

Een amine (1-4 eq.) in dichloorethaan of THF werd toegevoegd aan een oplossing van een keton (1 eq.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1-3 eq.) en azijnzuur (1-3 eq.) in dichloorethaan of THF. Het mengsel werd bij kamertemperatuur geroerd tot product vorming of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het mengsel werd afgeschikt met verdunde base, geëxtraheerd met methyleenchloride of ander geschikt oplosmiddel zoals chloroform of ethylacetaat. De organische laag werd gescheiden, gedroogd en geconcentreerd om het gewenste amide te geven. Zuivering kan nodig zijn.

b) Natrium cyanoborhydride

Een mengsel van een keton of aldehyde (1 eq.), een amine (1-20 eq.), natrium cyanoborhydride (1-5 eq.), azijnzuur (1-3 eq.), natriumacetaat (1-3 eq.), watervrij natriumsulfaat in dichloorethaan of THF werd geroerd bij kamertemperatuur tot 60°C, bij voorkeur verwarmd bij 35-50°C tot de vorming van product. Het mengsel werd afgeschikt met verdunde base, geëxtraheerd met methyleenchloride of ander geschikt oplosmiddel zoals chloroform of ethylacetaat. De organische laag werd gescheiden, gedroogd

en geconcentreerd om het gewenste amide te geven. Zuivering kan nodig zijn.

c) Kaliumformiaat en Palladiumacetaat

Een oplossing van een aldehyde of een keton (1 eq.) en een amine  
5 (1 eq.) in droog DMF werd geroerd bij kamertemperatuur voor 4 uur, in de  
aanwezigheid van moleculaire zeven. Aan het resulterende reactiemengsel  
werden kaliumformiaat (2 eq.) en palladiumacetaat (katalytische  
hoeveelheid, 0.02 eq.) toegevoegd. Het mengsel werd verwarmd bij 40-60°C  
tot complete reactie (TLC) en na koeling werd het verdund met ijs-water.  
10 Het mengsel werd geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel (zoals  
methyleenchloride, ethylacetaat, of chloroform). De organische laag werd  
gescheiden, gedroogd en geconcentreerd om het gewenste amide te geven.  
Zuivering kan nodig zijn.

Algemene Procedure C:

15 Natriumboorhydride reductie van keton of aldehyde

Een mengsel van een aldehyde of een keton (1 eq.) en natrium  
boorhydride (1 –10 eq.) in een geschikt oplosmiddel (methanol of ethanol)  
werd geroerd bij 0°C tot kamertemperatuur voor 10 minuten tot complete  
reactie (TLC). Het mengsel werd geconcentreerd tot een klein volume,  
20 afgeschikt met water, geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel (zoals  
methyleenchloride, ethylacetaat, of chloroform). De organische laag werd  
gescheiden, gedroogd en geconcentreerd om het gewenste amide te geven.  
Zuivering kan nodig zijn.

Algemene Procedure D:

25 N-tBOC deprotectieprocedure

Er werd aan een oplossing van N-tBOC verbinding in 1,4-dioxaan  
(0.03-0.09 M) 4 N HCl in 1,4-dioxaan of watervrij HCl gas onder stikstof  
toegevoegd. Het reactiemengsel werd geroerd bij kamertemperatuur voor  
1-24 uur totdat alle uitgangsmateriaal was verbruikt (TLC). De oplossing  
30 werd geconcentreerd en gepompt in vacuo. Het uiteindelijke HCl zout van

het overeenkomstige amine werd typisch zonder verdere zuivering toegepast.

Algemene Procedure E:

Conjugaat additie aan Nitroimidazool

5        Aan een suspensie van 4-nitroimidazool (2.0 equiv.) in acetonitrile wordt toegevoegd DBU (1.0 equiv) gevolgd door enone (1.0 equiv.). De reactie wordt verwarmd voor 12-24 uur en het oplosmiddel verwijderd in vacuo. De resulterende vaste stoffen worden verwijderd door filtratie met methyleenchloride en de resulterende olie geconcentreerd en gezuiverd  
10       door silicagel chromatografie om het gewenste nitroimidazool te verschaffen.

Algemene Procedure F:

Alkylering van Nitroimidazool met gebruik van Natriumhydride

15       Aan een suspensie van 4-nitroimidazool (1.0 equiv.) in dimethylformamide bij kamertemperatuur onder een stikstofatmosfeer wordt in porties natriumhydride (1.2 equiv.) toegevoegd. De reactie wordt geroerd voor 15-30 min en dan wordt het juiste alkylhalogenide of alkylmesylaat toegevoegd. Het mengsel wordt geroerd voor 12-24 uur bij 50°C, gekoeld tot 0°C, en afgeschikt met water. De waterlaag wordt met methyleen-  
20       chloride geëxtraheerd, gedroogd, en gezuiverd door silicagel chromatografie om het gewenste nitroimidazool te verschaffen.

Alkylering van Nitroimidazool met gebruik van kaliumcarbonaat

25       Aan een suspensie van 4-nitroimidazool (1.0 equiv.) in dimethylformamide bij kamertemperatuur onder een stikstofatmosfeer wordt in porties kaliumcarbonaat (1-4 equiv.) toegevoegd. De reactie wordt geroerd voor 15-30 min en daarna wordt het juiste alkylhalogenide of alkylmesylaat toegevoegd. Het mengsel wordt geroerd voor 12-24 uur bij 50°C tot 90 °C, gekoeld tot kamertemperatuur, en afgeschikt met water. De waterlaag wordt met methyleenchloride geëxtraheerd, gedroogd, en

gezuiverd door silicagel chromatografie of geherkristalliseerd om het gewenste nitroimidazool te verschaffen.

Algemene Procedure G:

Reductie van Nitroimidazool A

5        Aan een oplossing van het nitroimidazool (1.0 equiv.) in ethylacetaat wordt toegevoegd palladium op kool (0.25 w/w%). De reactie wordt gehydrogeneerd bij 40-60 psi voor 2-6 uur en gefiltreerd over een kussen van celiet gebruikmakend van ethylacetaat. Het meeste van het ethylacetaat wordt verwijderd in vacuo en de oplossing van het amine in  
10       het overblijvende ethylacetaat wordt gebruikt zonder verdere zuivering.

Reductie van Nitroimidazool B

      Een Parr fles werd geladen met nitroimidazool (1 equiv), dioxaan en (1-3 equiv) van Raney nikkel dat met water was gewassen tot de supernatant bij pH = 7 was. Het mengsel werd onder een waterstofdruk  
15       van 50 psi geplaatst en 45 minuten geschud. Na filtratie en verdamping werd het product direct in de volgende stap gebruikt zonder verdere zuivering.

Algemene Procedure H:

Reductie van Nitroimidazool-ester gevolgd door Reductieve  
20       Aminering

      Aan een oplossing van geschikte ester zoals 3-Methyl-3-(4-nitroimidazol-1-yl)-boterzuur methylester (1.0 equiv.) in methyleenchloride bij -78 °C wordt druppelsgewijs DIBAL (2 equiv.) toegevoegd. De reactie wordt voor 1 uur geroerd, afgeschrikt met ethylacetaat, verwijderd uit het  
25       koelbad, en voor 10 min geroerd. Aan de reactie wordt water toegevoegd en gelegenheid gegeven op te warmen tot kamertemperatuur en 1 uur te roeren. De reactie wordt met methyleenchloride verdund, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wordt toegevoegd en de reactie door celiet gefiltreerd. Het oplosmiddel wordt verwijderd om het aldehyde te krijgen zoals 2-Methyl-2-(4-nitroimidazol-

1-yl)-propionaldehyde, dat in de volgende stap wordt gebruikt zonder verdere zuivering.

Aan een oplossing van het juiste aldehyde zoals 2-Methyl-2-(4-nitroimidazol-1-yl)-propionaldehyde (1 equiv.) in methyleenchloride wordt een  
5 geschikt amine (2 equiv.) en 4A moleculaire zeven toegevoegd. De reactie wordt voor 4-6 uur geroerd en een geschikt hydride reductiemiddel zoals natrium triacetoxyborhydride (2 equiv.) wordt toegevoegd. De reactie wordt geroerd voor 6-24 uur, afgeschikt met natriumbicarbonaat, en de waterlaag met methyleenchloride geëxtraheerd. Het oplosmiddel wordt  
10 verwijderd en residue gezuiverd door silicagel chromatografie om het gewenste nitroimidazool te verschaffen.

#### Algemene Procedure I:

##### Ester Reductie

Aan een oplossing van ester (1 equiv) in een geschikt oplosmiddel  
15 zoals diethylether of tetrahydrofuran bij  $-78^{\circ}\text{C}$  tot  $0^{\circ}\text{C}$  wordt lithium-aluminiumhydride (1 equiv) toegevoegd en de reactie wordt voor 15 min bij  $0^{\circ}\text{C}$  geroerd en verwarmd tot kamertemperatuur voor 1 uur. De reactie wordt langzaam afgeschikt met water en ethylacetaat. De reactie wordt gefiltreerd en de waterlaag wordt met ethylacetaat geëxtraheerd,  
20 gedroogd, en geconcentreerd. Alternatief wordt de reactie afgeschikt met water, 1N NaOH en water, geroerd en gefiltreerd door celiet. Het filtraat werd tot droge toestand geconcentreerd. Gebruikmakend van enige opwerking wordt het de resulterende residue gezuiverd door silicagel chromatografie om de titel alcohol te verschaffen.

#### 25 Algemene Procedure J

##### Swern Oxidatie

Aan een oplossing van oxalylchloride (1.2 equiv) in methyleenchloride bij  $-78^{\circ}\text{C}$  wordt druppelsgewijs DMSO (3 equiv) toegevoegd. De reactie wordt voor 20 min geroerd en de alcohol (1 equiv) wordt toegevoegd  
30 in methyleenchloride. De reactie wordt voor 1 uur geroerd, triethylamine

(4-5 equiv) wordt toegevoegd, en de reactie voor 20 min tot 2 uur tot 0°C verwarmd. De reactie wordt afgeschrikt met 100 mL natriumbicarbonaat, geëxtraheerd met methyleenchloride, gedroogd, en geconcentreerd om de titelverbinding te krijgen.

5        Dess Martin Oxidatie

Een mengsel van 1 eq. van een alcohol en 1 tot 1.5 eq. van Dess-Martin oxidatiemiddel in methyleenchloride (2 mL per mmol reactie) werd bij kamertemperatuur geroerd totdat de reactie voorbij is. Het mengsel werd afgeschrikt met water, gefiltreerd. De organische laag werd  
10 gescheiden, gedroogd en geconcentreerd om het overeenkomstige aldehyde te krijgen.

Algemene Procedure K:

Epoxide Opening:

Isopropanol werd aan het juiste amine toegevoegd, gevolgd door de  
15 toevoeging van Hunig's base (2 equiv) en het juiste epoxide (1 equiv), het reactiemengsel werd overnacht bij 60-100 °C verwarmd. Het mengsel werd met verdunde waterige bicarbonaat oplossing afgeschrikt en met dichloormethaan geëxtraheerd. De organische extracten werden gedroogd (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en geconcentreerd om 200mg ruw materiaal te krijgen, dat op  
20 een silicagel flitskolom werd gezuiverd om de gewenste verbinding te krijgen.

Algemene Procedure M:

Substitutie van dinitroimidazool

Een oplossing van (1 equiv) van 1,4-dinitro-1H-imidazool  
25 (WO99/08699) en geschikt amine (1-2 equiv) in 1:1 MeOH – water werd voor 48 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd verwijderd in vacuo. Het residue werd opgenomen in methyleenchloride en aan chromatografie onderworpen op silicagel om de gewenste verbinding te verschaffen.

30        Algemene Procedure N:

### Mesylaat Vorming (A)

De juiste alcohol (1 equiv) werd opgelost in pyridine en behandeld met methaansulfonylchloride (2.2 equiv) bij 0°C. De reactie werd verwarmd tot kamertemperatuur en voor 4 uur geroerd, afgeschrikt met  
5 natriumbicarbonaat, en met methyleenchloride geëxtraheerd. De extracten werden gedroogd en geconcentreerd om het geschikte mesylaat te verschaffen, dat zonder verdere zuivering werd gebruikt.

### Mesylaat Vorming (B)

Aan de juiste alcohol (1 equiv), methaansulfonylchloride (1 equiv),  
10 triethylamine (1 equiv) in methyleenchloride werd voor 1 tot 8 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd afgeschrikt met water, de organische laag werd gescheiden en geconcentreerd om het gewenste mesylaat te krijgen, dat zonder verdere zuivering werd gebruikt.

### Algemene Procedure O:

#### 15 Mesylaat Verdringing:

Een 0.1 M oplossing van mesylaat in acetonitrile werd behandeld met 3 equiv. amine en 3 equiv.  $K_2CO_3$  en voor 24-75 uur onder roeren bij 65-80 °C verwarmd. Nadat de reactie, zoals beoordeeld door APCI of TLC voltooid was, werd de reactie afgeschrikt met  $H_2O$  en geëxtraheerd met  
20 DCM. Silicagel chromatografie of HPLC leverde zuiver product op in een opbrengst van 30-75%.

### Algemene Procedure P:

#### Benzyhalogenide Verdringing:

Een 0.1 M oplossing van imidazool in DMF werd behandeld met 1.1-  
25 2.1 equiv benzyhalogenide en 2.1 equiv  $K_2CO_3$  en voor 18-30 uur onder roeren bij 65 °C verwarmd. In sommige gevallen werd de reactie geholpen door de toevoeging van 0.05 equiv van  $Et_3NBnCl$ . Nadat de reactie, zoals beoordeeld door APCI of TLC voltooid was, werd de reactie afgeschrikt met  $H_2O$  en geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde extracten werden  
30 gewassen met  $H_2O$  en zoutoplossing, gedroogd boven  $MgSO_4$ , gefiltreerd

en geconcentreerd. Alternatief werden de reacties door extractie met DCM opgewerkt. Extracten werden geladen op een SCX SPE (1 g, Silicycle) patroon. Na wassen met MeOH werd ruw product met 1 N TEA in MeOH geëluëerd. Silicagel chromatografie of HPLC leverde zuiver product op in  
5 een opbrengst van 30-75%.

Algemene Procedure R:

Ester Hydrolyse

De ester (1 equiv) wordt opgelost in THF:water (5:1) en LiOH (1.2 equiv) wordt toegevoegd. De reactie wordt overnacht bij kamer-  
10 temperatuur geroerd, het oplosmiddel wordt verwijderd, water toegevoegd, en de pH wordt ingesteld op 7 met behulp van 1N zoutzuur. De vaste stof wordt gefiltreerd, gewassen met water en diethylether, en gedroogd om het gewenste zuur te krijgen.

De volgende tussenproducten werden bereid door methoden analoog  
15 aan die welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Methode F;

1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-4-nitro-1H-imidazool: H1 NMR, (400 MHz), CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 4.42 (dd, J = 6.6 Hz, 37.3 Hz, 4 H), 7.44 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H).

4-Nitro-1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazool: H1 NMR, 20 (400 MHz), CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (d, 3 H), 5.49 (q, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.78 (s, 1 H).

1-Benzyl-4-nitro-1H-imidazool: werd bereid volgens de procedure van Searcey, M.; Pye, P. L.; Lee, J. B.; Synth. Commun.; EN; 19; 7,8; 1989; 1309-1316.

25 1-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester: MS 240 m/z (M+1).

2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester: MS 240 m/z (M+1).

De volgende tussenproducten werden bereid uit dinitroimidazool door methoden analoog aan die welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Methode M;

- 5     1-Indan-1-yl-4-nitro-1H-imidazool; MS 230 m/z (M+1).  
      (1R,2S)-(1-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-indan-2-ol; MS 246 m/z (M+1).  
      (1S,2R)-(1-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-indan-2-ol; MS 246 m/z (M+1).  
      2-(4-fluorfenyl)-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethanol; MS 252 m/z  
      (M+1).  
      (2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)fenyl)methanol; MS 220 m/z (M+1).  
10    Methyl 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-fenylacetaat; MS 262 m/z  
      (M+1).

De volgende nitroimidazolen werden bereid door methoden analoog aan die welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Methode H:

- 15    2,2-dimethyl-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-fenylethyl)propan-1-  
      amine

Methyl 2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-fenylacetaat werd tot de titelverbinding geconverteerd gebruikmakend van een methode analoog aan de algemene procedure H om de titelverbinding te krijgen: MS 303 m/z (M+1).

- 20    Het volgende werd bereid zoals beschreven:

4-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazool

- Een mengsel van de 2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbon-  
      zuur methylester (2.640 g, 0.01105 mol), boraan-dimethylsulfide complex  
      (1M in tetrahydrofuran) (33.2 mL, 0.0332 mol) en tetrahydrofuran (10 mL)  
25    werd voor 17 uur verwarmd bij reflux. De reactie werd afgeschrikt door  
      water. Het vluchtige oplosmiddel werd afgedampt onder gereduceerde  
      druk. Het residue werd verdund met water en drie keer geëxtraheerd met  
      ethylacetaat. De gecombineerde extracten werden met zoutoplossing  
      gewassen en boven natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd  
30    daarna afgedampt onder gereduceerde druk om [2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-

cyclobutyl]-methanol te krijgen (0.825 g, 0.00419 mol) als een witte vaste stof.  $M+1=198.1$ .

[2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutyl]-methanol werd geconverteerd tot methaansulfonzuur 2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutylmethylester volgens Algemene Procedure N; MS 276.3 m/z ( $M+1$ ).

Methaansulfonzuur 2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutylmethylester werd geconverteerd tot de titelverbinding volgens Algemene Procedure O; MS 251.5 m/z ( $M+1$ ).

De volgende mesylaten werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Methode N:

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-penta-  
noylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd geconverteerd tot de titelverbinding; MS 459.0 m/z ( $M+1$ ).

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd geconverteerd tot de titelverbinding; MS 485 m/z ( $M+1$ ).

Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd geconverteerd tot de titelverbinding; MS 485.5 m/z ( $M+1$ ).

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butylester

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd tot de  
titelverbinding geconverteerd; MS 513 m/z (M+1).

De volgende tussenproducten werden bereid door methoden analoog  
aan die, welke hierboven zijn beschreven voor de reductie van het juiste  
nitroimidazool gebruikmakend van Algemene Methode G gevolgd door  
koppeling aan het juiste zuur gebruikmakend van Algemene Procedure A,  
methode F.

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-benzyl-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

1-Benzyl-4-nitro-1H-imidazool werd gereduceerd en gekoppeld met  
2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur om de titelverbinding te  
krijgen; MS 470 m/z (M+1).

4-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-  
1-yl)-azijnzuur methylester

(4-Nitro-imidazol-1-yl)-azijnzuur methylester werd gereduceerd en  
gekoppeld met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur om de  
titelverbinding te krijgen; MS 409.1 m/z (M+1).

1-(4-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-  
imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester

1-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester werd  
gereduceerd en gekoppeld met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 463.0 m/z (M+1).

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-  
imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester

2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester werd  
gereduceerd en gekoppeld met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 463.1 m/z (M+1).

1-{4-[2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-cyclobutaancarbonzuur methylester

1-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester werd gereduceerd en gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur zuur om de titelverbinding te krijgen; MS 475.5 m/z (M+1).

5        2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur methylester

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionzuur methylester werd gereduceerd en gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 421.5 m/z  
10 (M+1).

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propionzuur methylester

2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-propionzuur methylester werd gereduceerd en gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 435.5 m/z (M+1).  
15

3-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-boterzuur methylester

3-Methyl-3-(4-nitro-imidazol-1-yl)-boterzuur methylester werd gereduceerd en gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 463.5 m/z  
20 (M+1).

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur methylester

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionzuur methylester werd gereduceerd en gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen; MS 449.3 m/z  
25 (M+1).

{1-[1-(3-oxo-butyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamine-zuur tert-butylester

4-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)butan-2-on werd gereduceerd en met 2-  
[(tert-butoxycarbonyl)amino]pentaanzuur gekoppeld om de titelverbinding  
te krijgen; MS 353 m/z (M+1).

5 3-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propionzuur methylester; MS 435 m/z  
(M+1).

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(1-methyl-3-oxo-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 433 m/z (M+1).

10 De volgende Boc groepen werden verwijderd volgens algemene  
methode D;

2-Amino-pentaanzuur [1-(3-oxo-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide  
hydrochloride; MS 253 m/z (M+1).

2-Amino-pentaanzuur {1-[2-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-  
dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide; MS 352.3 m/z (M+1).

15 2-Amino-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-  
amino]-propyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide; MS 359 m/z (M+1).

2-Amino-pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-(2,2,2-trifluor-1-fenyl-  
ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide; MS 426 m/z (M+1).

20 2-Amino-pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-(1-fenyl-ethylamino)-  
propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide; MS 372 m/z (M+1).

De volgende alcoholen werden bereid door reductie van de  
overeenkomstige esters gebruikmakend van methoden analoog aan die,  
welke hierboven zijn beschreven gebruikmakend van Algemene Methode I;

25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxy-  
ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 381.1 m/z (M+1).

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(3-hydroxy-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 407m/z (M+1).

30 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 407.5 m/z  
(M+1).

{1-[1-(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester; MS 369 m/z (M+1).

De volgende aldehydes werden bereid door oxidatie uit de overeenkomstige alcohol gebruikmakend van methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven gebruikmakend van Algemene Methode J;

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 419.1 m/z (M+1).

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 431.5 m/z (M+1).

(2S)-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-3-ylamino)-N-(1-(2-formylfenyl)-1H-imidazol-4-yl)pentaanamide;

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester; MS 367 m/z (M+1).

De volgende zuren werden bereid door hydrolyse uit overeenkomstige esters gebruikmakend van methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven gebruikmakend van Algemene Methode R;

3-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-boterzuur methylester; MS 449.6 m/z (M+1).

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur; MS 435.4 m/z (M+1).

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur; MS 407.5 m/z (M+1).

Procedure voor Synthese van 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur; Algemene procedure Q:

Combineer L-norvaline methylester-hydrochloride (1 equiv) met 6,8-difluor-3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on (1 equiv) in methyleenchloride en roer 30 min en voeg natrium triacetoxy boorhydride (1.1 equiv) toe en roer bij kamertemperatuur overnacht. De reactie wordt afgeschrikt met  
5 waterig natriumbicarbonaat, geëxtraheerd met methyleenchloride, gedroogd, en geconcentreerd. Het resulterende materiaal wordt gezuiverd door silicagel chromatografie om de gescheiden diastereomeren van 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur methylester te krijgen: Diastereomeer 1; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.0, 19.4, 27.7,  
10 28.2, 29.5, 29.6, 36.3, 51.1, 58.7, 100.7, 100.9, 101.2, 110.5, 110.7, 110.8, 118.5, 118.6, 141.1, 159.7, 159.8, 162.1, 176.7; MS m/z 298.3 (M+1). Diastereomeer 2; Diagnostische <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.0, 19.3, 28.3, 28.4, 28.5, 30.3, 36.4, 51.1, 52.0, 58.5, 100.7, 100.9, 101.2, 110.5, 110.7, 176.8; MS m/z 298.3 (M+1).

15 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur methylester (1 equiv) wordt opgelost in THF:water (5:1) en LiOH (1.2 equiv) wordt toegevoegd. De reactie wordt overnacht bij kamertemperatuur geroerd, het oplosmiddel wordt verwijderd, water toegevoegd, en de pH wordt ingesteld op 7 gebruikmakend van 1N zoutzuur. De vaste  
20 stof wordt gefiltreerd, gewassen met water en diethylether, en gedroogd om 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur te krijgen; Zuur afgeleid van diastereomeer 1: H<sup>1</sup> NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.99 (t, 3H, J=7.5), 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.80 (m, 2H); ( MS  
25 m/z 284.3 (M+1). Zuur afgeleid van diastereomeer 2: H<sup>1</sup> NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.94 (t, 3H, J=7.6), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 6.64 (m, 2H); MS m/z 284.2 (M+1).

De volgende tussenproducten werden op een analoge manier aan  
30 Methode Q bereid startend met een geschikt aminozuur en keton of

startend met amino-ester en keton; of de aminoester wordt geacyleerd gebruikmakend van algemene procedure A gevolgd door hydrolyse.

(S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-fenylazijnzuur; MS 304 m/z (M-1).

5 (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-(pyridin-3-yl)azijnzuur; MS 305 m/z (M-1).

(S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-(4-fluorfenyl)azijnzuur; MS 322 m/z (M-1).

10 (S)-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-3-ylamino)-2-fenyl-azijnzuur; MS 316 m/z (M-1).

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionzuur; MS 256.5 m/z (M+1).

(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur; MS 246.5 m/z (M-1).

15 De volgende tussenproducten werden op een analoge manier aan Methode B bereid startend met een geschikt amine en keton/aldehyde.

(1-{1-[2-(2,6-Dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl}-butyl)-carbaminezuur tert-butylester; MS 452.1 m/z (M+1).

20 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-oxo-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; MS 419 m/z (M+1).

[1-(1-{1,1-Dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl)-butyl]-carbaminezuur tert-butylester; MS 459 m/z (M+1).

25 (1-{1-[1,1-Dimethyl-3-(2,2,2-trifluor-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl}-butyl)-carbaminezuur tert-butylester; MS 526 m/z (M+1).

(1-{1-[1,1-Dimethyl-3-(1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl}-butyl)-carbaminezuur tert-butylester; MS 472 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure O;

Voorbeeld 1

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-ethoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met 3-ethoxypropyl amine te verschaffen de titelverbinding: MS 446.2 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 2

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-pyrazino[1,2-a]azepin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

15 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 517.2 m/z (M+1);.

Voorbeeld 3

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-([1,4]-dioxan-2-ylmethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

20 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 494.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 4

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 452.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 5

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 463.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 6

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-benzyl-amino-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 470.2 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 7

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-butoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 494.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 8

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

20 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 492.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 9

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[(4aS,8aS)-2-(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 502.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 10

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-isopropoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 480.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 11

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octa-hydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 502.2 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 12

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
15 amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 525.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 13

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
20 amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 500.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 14

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-1-ylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 496.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 15

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(benzyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 484.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 16

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-2-  
ylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 496.2 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 17

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4-  
dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
15 amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 496.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 18

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-  
propoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-  
20 pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 466.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 19

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-  
benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25 Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-  
pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 524.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 20

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-  
pyridin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 511.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 21

5        (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 485.2 m/z (M+1).

10       Voorbeeld 22

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{2-[(2-methaansulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
15 amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 500.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 23

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-tert-butoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt  
20 amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 480.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 23A

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25        Methaansulfonzuur 2-(4-{2-[2-(3,5-difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethylester werd gereageerd met geschikt amine te verschaffen de titelverbinding: MS 511.2 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure P;

30        Voorbeeld 24

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met geschikt benzylhalogenide om de titel-  
5 verbinding te verschaffen: MS 445.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 25

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met geschikt benzylhalogenide om de titel-  
10 verbinding te verschaffen: MS 445.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 26

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met geschikt benzylhalogenide om de titel-  
15 verbinding te verschaffen: MS 441.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 27

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met geschikt benzylhalogenide om de titel-  
verbinding te verschaffen: MS 457.3 m/z (M+1).

Voorbeeld 28

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-tert-butyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met geschikt benzylhalogenide om de titel-  
verbinding te verschaffen: MS 483.3 m/z (M+1).

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-  
pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

### Voorbeeld 30

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 448.5 m/z (M+1).

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

### Voorbeeld 32

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-formyl-  
cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine  
om de titelverbinding te verschaffen: MS 490.5 m/z (M+1).

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{1-  
[[[(2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-  
 30 amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 518.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 32A

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 502.4 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 33

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 530.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 34

(S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

20 2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 486.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 35

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 490.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 36

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
5 [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 514.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 37

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met  
geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 502.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 38

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met  
20 geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 542.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 39

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
25 [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 460.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 40

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 500.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 41

5        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 502.6 m/z (M+1).

10       Voorbeeld 42

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
15 [1-(1-formyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd gereageerd met geschikt amine om de titelverbinding te verschaffen: MS 530.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 43

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

20 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen, MS 530.4 m/z (M+1).

25       Voorbeeld 44

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-aminol-ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
30 [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr.

11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen, MS 518.4 m/z (M+1).

Voorbeeld 45

5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste  
10 amine om de titelverbinding te krijgen, MS 532.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 46

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide  
2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen MS 534.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 47

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-2-methyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 25 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen MS 506.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 48

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide  
30

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
[1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr.  
11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste  
amine om de titelverbinding te krijgen MS 504.5 m/z (M+1).

5        Voorbeeld 49

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(cyclohexylmethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur  
10 [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr.  
11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste  
amine om de titelverbinding te krijgen MS 516.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 50

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-  
15 cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-  
2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898  
ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste aamine om de  
titelverbinding te krijgen MS 518.2 m/z (M+1).

20        Voorbeeld 51

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1,1-  
dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-  
25 2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898  
ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste aamine om de  
titelverbinding te krijgen MS 506.4 m/z (M+1).

Voorbeeld 52

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
30 zuur {1-[3-((S)-1-fenyl-ethylamino)-butyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-oxo-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen MS 524.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 53

5        (S)-2-(Dicyclopropylmethyl-amino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste keton om de titelverbinding te  
10 krijgen MS 402.6 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure I;

Voorbeeld 54

15        (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

1-(4-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester werd gereduceerd om de titelverbinding te krijgen: MS 421.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 55

20        (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-cyclobutaancarbonzuur methylester werd gereduceerd om de titelverbinding te krijgen: MS 421.1 m/z (M+1).

25        Voorbeeld 56

(S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

1-{4-[2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-cyclobutaancarbonzuur methylester werd  
30 gereduceerd om de titelverbinding te krijgen: MS 433.5 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure K;

Voorbeeld 57

5 (S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste epoxide om de titelverbinding te krijgen: MS 464.3 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 58

(S)-2-[2-(3,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

15 2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste epoxide om de titelverbinding te krijgen: MS 464.3 m/z (M+1).

Voorbeeld 59

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

20 2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste epoxide om de titelverbinding te krijgen: MS 464.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 60

25 (S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

30 2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-(2,6-dimethylmorfolino-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide werd behandeld met het juiste epoxide om de titelverbinding te krijgen: MS 508.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 61

(S)-2-[(1-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd behandeld met het juiste epoxide om de titelverbinding te krijgen: MS 420.6 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure O;

10 Voorbeeld 62

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

15 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd met het juiste amine behandeld om de titelverbinding te krijgen: MS 510.1 m/z (M+1).

Voorbeeld 63

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(3-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

20 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd met het juiste amine behandeld om de titelverbinding te krijgen: MS 510.53 m/z (M+1).

Voorbeeld 64

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

25 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd met het juiste amine behandeld om de titelverbinding te krijgen: MS 526.54 m/z (M+1).

Voorbeeld 65

30 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd met het juiste amine behandeld om de titelverbinding te krijgen: MS 530.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 66

5        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur        {1-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd met het juiste  
10 amine behandeld om de titelverbinding te krijgen: MS 522.53 m/z (M+1).

Voorbeeld 67

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(indan-2-ylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
15 met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 522.52 m/z (M+1).

Voorbeeld 68

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
20 zuur        {1-[3-(1-methoxymethyl-propylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 492.53 m/z  
25 (M+1).

Voorbeeld 69

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(4-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
30

met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 530.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 70

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur {1-[3-(2-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 510.5 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 71

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
15 met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 464.2 m/z (M+1).

Voorbeeld 72

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-[3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-imidazol-4-yl)-amide

20 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 497.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 73

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-((S)-1-p-tolyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 524.6 m/z  
30 (M+1).

Voorbeeld 74

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(4-methoxy-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

5 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 526.5m/z (M+1).

Voorbeeld 75

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

10 Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 460.5 m/z  
(M+1).

Voorbeeld 76

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(4-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd behandeld  
met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 510.5 m/z  
20 (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan  
die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure A, methode  
F gebruikmakend van 2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-  
ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur en een  
25 geschikt amine.

Voorbeeld 77

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-(methyl-fenethyl-carbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

30 MS 552.58 m/z (M+1).

Voorbeeld 78

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide

5 MS 552.55 m/z (M+1).

Voorbeeld 79

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(indan-1-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

MS 550.53 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 80

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide

MS 565.6 m/z (M+1).

15 Voorbeeld 81

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[2-(3-fluor-fenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-imidazol-  
4-yl)-amide

MS 556.54 m/z (M+1).

20 Voorbeeld 82

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(3-cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide

MS 527.57 m/z (M+1).

25 Voorbeeld 83

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-carbamoyl]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

MS 546.58 m/z (M+1).

30 Voorbeeld 84

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-[ethyl-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide

MS 556.61m/z (M+1).

5 Voorbeeld 85

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide

MS 564.59 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 86

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-[1-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl)-amide

MS 514.51m/z (M+1).

15 Voorbeeld 87

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-[2-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxo-  
ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-amide

MS 559.57 m/z (M+1).

20 Voorbeeld 88

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-((3R,4S)-4-methylsulfanyl-tetrahydro-furan-3-  
ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

MS 550.53 m/z (M+1).

25 Voorbeeld 89

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide

MS 559.31 m/z (M+1).

30 Voorbeeld 90

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide

MS 542.56 m/z (M+1). .

5 Voorbeeld 91

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(3-methoxy-propylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide

MS 506.52 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 92

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl]-carbamoyl]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

MS 530.54 m/z (M+1).

15 Voorbeeld 93

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(2-cyano-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

MS 501.51 m/z (M+1).

20 Voorbeeld 94

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-(3-methyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
pyrazin-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

MS 555.55 m/z (M+1).

25 Voorbeeld 95

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

MS 542.48 m/z (M+1).

30 Voorbeeld 96

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

MS 547.62 m/z (M+1).

- 5 De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure A, methode F gebruikmakend van 2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur en een geschikt amine.

10 Voorbeeld 97

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-indan-1-yl-isobutyramide

MS 522.56 m/z (M+1).

Voorbeeld 98

- 15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide

MS 537.53 m/z (M+1).

Voorbeeld 99

- 20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-  
hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-propionamide

MS 528.51 m/z (M+1).

Voorbeeld 100

- 25 2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-methyl-N-fenethyl-isobutyramide

MS 524.54 m/z (M+1).

Voorbeeld 101

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-ethyl-N-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-isobutyramide

MS 528.49 m/z (M+1).

5

Voorbeeld 102

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide

MS 518.53 m/z (M+1).

10

Voorbeeld 103

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-isobutyramide

MS 510.49 m/z (M+1).

Voorbeeld 104

15

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl)-isobutyramide

MS 524.47 m/z (M+1).

Voorbeeld 105

20

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide

MS 536.55 m/z (M+1).

Voorbeeld 106

25

(S)-N-{1-[2-(3-Cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionamide

MS 499.46 m/z (M+1).

Voorbeeld 107

(S)-N-(1-{2-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionamide

MS 531.53 m/z (M+1).

5 Voorbeeld 108

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-isobutyramide

MS 518.53 m/z (M+1).

10 Voorbeeld 109

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-isobutyramide

MS 502.43 m/z (M+1).

15 Voorbeeld 110

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-isobutyramide

MS 478.51 m/z (M+1).

20 Voorbeeld 111

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramide

MS 478.58 m/z (M+1).

Voorbeeld 112

25 2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-isobutyramide

MS 514.51 m/z (M+1).

Voorbeeld 113

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-isobutyramide  
MS 514.56 m/z (M+1).

Voorbeeld 114

5        2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)-isobutyramide  
MS 533.58 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor de reductie van het juiste  
10        nitroimidazool gebruikmakend van Algemene Methode G gevolgd door koppeling aan het juiste zuur gebruikmakend van Algemene Procedure A, methode F.

Voorbeeld 115

15        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-4-nitro-1H-imidazool                werd  
gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend  
11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 433.3 m/z (M+1).

20        Voorbeeld 116

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-4-nitro-1H-imidazool                werd  
gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-  
25        amino]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 421.3 m/z (M+1).

Voorbeeld 117

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

4-Nitro-1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazool werd gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 521.5 m/z (M+1).

5        Voorbeeld 118

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

4-Nitro-1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazool werd gereduceerd en daarna gekoppeld met met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 509.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 120

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

15        4-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazool werd gereduceerd en daarna gekoppeld met met 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 474.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 121

20        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

4-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazool werd gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 486.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 122

(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

[2-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amine werd gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur om de titelverbinding te krijgen: MS 482.6 m/z (M+1).

5        Voorbeeld 123

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

(2-Ethoxy-ethyl)-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine  
10 werd gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 492.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 124

15        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide

(2-Ethoxy-ethyl)-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine  
werd gereduceerd en daarna gekoppeld met 2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionzuur om de titelverbinding te  
20 krijgen: MS 464.6 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure A, methode F

Voorbeeld 125

25        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

3-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-boterzuur werd gekoppeld met  
30 het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 560.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 126

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

5            2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur werd gekoppeld met  
het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 546.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 127

10           (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur werd gekoppeld met  
het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 532.6 m/z (M+1).

15           Voorbeeld 128

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-(2-methyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

20           2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur werd gekoppeld met  
het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 538.52 m/z (M+1).

Voorbeeld 129

25           (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide

2-{4-[2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionzuur werd gekoppeld met  
het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 505.9 m/z (M+1).

30           De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan  
die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure O;

Voorbeeld 129a

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

- 5        Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd gereageerd  
met geschikt amine om de titelverbinding te krijgen: MS 504.6 m/z (M+1);  
De diastereomeren werden gescheiden gebruikmakend van Chiral HPLC  
condities (OD-H kolom (2.1 X 250 cm); 10 mL/min; 95/5 Heptaan/EtOH +  
10 0.2% DEA)

Voorbeeld 130

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide

- 15        Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-ethylester werd gereageerd  
met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 504.6 m/z  
(M+1).

Voorbeeld 131

- 20        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

- Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-  
2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-ethylester werd gereageerd  
25 met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: MS 506.6 m/z  
(M+1).

Voorbeeld 132

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
30 amide

Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-ethylester werd gereageerd met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: 490.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 133

5        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide

Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-ethylester werd gereageerd  
10 met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: 476.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 133A

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide

15        Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd gereageerd met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: 518.3 m/z (M+1).

Voorbeeld 134

20        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Methaansulfonzuur 2-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-ethylester werd gereageerd met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: 464.6 m/z (M+1).

Voorbeeld 135

25        (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur [1-(3-benzylamino-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Methaansulfonzuur 3-{4-[2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-propylester werd gereageerd met het juiste amine om de titelverbinding te krijgen: 496.3 m/z (M+1);

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor Algemene Procedure B;

Voorbeeld 136

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur (1-{1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-  
4-yl)-amide

2-Amino-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-  
amino]-propyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide werd gereageerd met 6,8-Difluor-  
3,4-dihydro-1H-naftalen-2-on om de titelverbinding te krijgen: 525.5 m/z  
10 (M+1).

Voorbeeld 137

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-  
15 imidazol-4-yl}-amide

2-Amino-pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-(2,2,2-trifluor-1-fenyl-  
ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide 6,8-Difluor-3,4-dihydro-1H-  
naftalen-2-on om de titelverbinding te krijgen: 592.3 m/z (M+1).

Voorbeeld 138

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
20 zuur {1-[1,1-dimethyl-3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

2-Amino-pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-(1-fenyl-ethylamino)-  
propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide werd gereageerd met 6,8-Difluor-3,4-  
dihydro-1H-naftalen-2-on om de titelverbinding te krijgen: 538.6 m/z  
25 (M+1).

Voorbeeld 139

(S)-2-(2-Trifluormethyl-benzylamino)-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-  
2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

2-Amino-pentaanzuur {1-[2-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide werd gereageerd met het juiste aldehyde om de titelverbinding te krijgen: 510.5 m/z (M+1).

Voorbeeld 140

5 (S)-2-[[2-(2-Fluor-3-trifluormethyl-fenyl)methyl]-amino]-pentaanzuur  
{1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl]-amide

2-Amino-pentaanzuur {1-[2-(2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide werd gereageerd met het juiste  
10 aldehyde om de titelverbinding te krijgen: 528.6 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke hierboven zijn beschreven voor de reductie van het juiste nitroimidazool gebruikmakend van Algemene Methode G gevolgd door koppeling aan het juiste zuur gebruikmakend van Algemene Procedure A,  
15 methode F.

Voorbeeld 140a

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-  
pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-acetamide

1-(2-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)-4-nitro-1H-imidazool  
20 (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-fenylazijnzuur om de titelverbinding te krijgen: MS 496 m/z (M+1).

Voorbeeld 141

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-  
25 dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-  
acetamide

2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-morfoline  
(U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-fenylazijnzuur om  
30 de titelverbinding te krijgen: MS 540 m/z (M+1).

Voorbeeld 142

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide

- 5            2-methyl-N-neopentyl-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-3-ylamino)-2-fenylazijnzuur om de titelverbinding te krijgen: MS 524 m/z (M+1).

Voorbeeld 143

- 10           (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur (1-indan-1-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide

- 1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-nitro-1H-imidazool                        werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om  
15        de titelverbinding te krijgen: MS 453 m/z (M+1).

Voorbeeld 144

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur                        [(S)-1-((1S,2R)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

- (1S,2R)-2,3-dihydro-1-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-1H-inden-2-ol  
20        werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 469 m/z (M+1).

Voorbeeld 145

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur                        [(R)-1-((1R,2S)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

- (1R,2S)-2,3-dihydro-1-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-1H-inden-2-ol  
werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol]-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS 469 m/z (M+1).

- 30           Voorbeeld 146

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur {1-[1-(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

2-(4-amino-1H-imidazol-1-yl)-2-(4-fluorfenyl)ethanol werd  
gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-  
5 pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om  
de titelverbinding te krijgen: MS 475 m/z (M+1).

Voorbeeld 147

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur {(R)-1-[(R)-1-(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

10 (R)-2-(4-amino-1H-imidazol-1-yl)-2-(4-fluorfenyl)ethanol werd  
gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-  
pentaanzuur (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om  
de titelverbinding te krijgen: MS 475 m/z (M+1).

Voorbeeld 148

15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)fenyl)methanol werd gereduceerd en  
gekoppeld met (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-pentaanzuur (U.S.  
aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding  
20 te krijgen: MS 443 m/z (M+1).

Voorbeeld 149

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylaminol-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide

2-methyl-N-neopentyl-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine  
25 (U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd  
en gekoppeld met (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-fenylazijnzuur om  
de titelverbinding te krijgen: MS 512 m/z (M+1).

Voorbeeld 150

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

- 5 (S)-2,2-dimethyl-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-fenylethyl)-  
propaan-1-amine werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-(6,8-Difluor-  
1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr.  
11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS  
538 m/z (M+1).

Voorbeeld 151

- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide

- (R)-2,2-dimethyl-N-(2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-fenylethyl)-  
propaan-1-amine werd gereduceerd en gekoppeld met (S)-2-(6,8-Difluor-  
15 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (U.S. aanvraag nr.  
11/078,898 ingediend 11 maart 2005) om de titelverbinding te krijgen: MS  
538 m/z (M+1).

Voorbeeld 152

- 20 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propyl-  
amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-(4-fluor-fenyl)-acetamide

2-methyl-N-neopentyl-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine  
(U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd  
en gekoppeld met (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-(4-fluorfenyl)-  
azijnzuur om de titelverbinding te krijgen: MS 530 m/z (M+1).

- 25 Voorbeeld 153

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propyl-  
amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-pyridin-3-yl-acetamide

2-methyl-N-neopentyl-2-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)propan-1-amine  
(U.S. aanvraag nr. 11/078,898 ingediend 11 maart 2005) werd gereduceerd

en gekoppeld met (S)-2-(2-(3,5-difluorfenyl)acetamido)-2-(pyridin-3-yl)azijnzuur om de titelverbinding te krijgen: MS 513 m/z (M+1).

De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die, welke zijn beschreven gebruikmakend van Algemene Methode B

5        Voorbeeld 154

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide

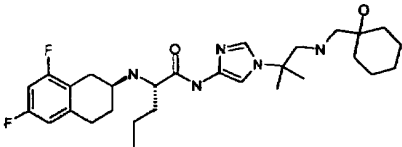
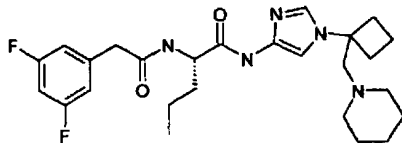
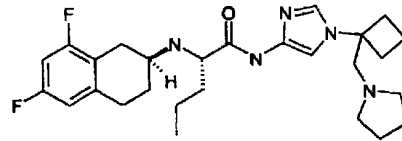
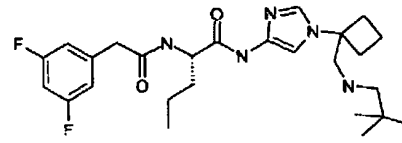
(2S)-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-3-ylamino)-N-(1-(2-  
10 formylfenyl)-1H-imidazol-4-yl)pentanamide werd behandeld met het juiste  
amine om de titelverbinding te krijgen: MS 524 m/z (M+1).

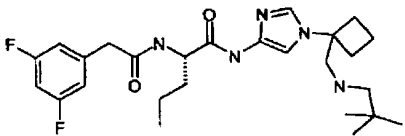
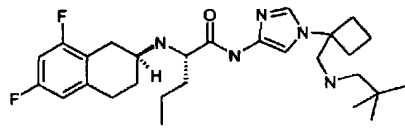
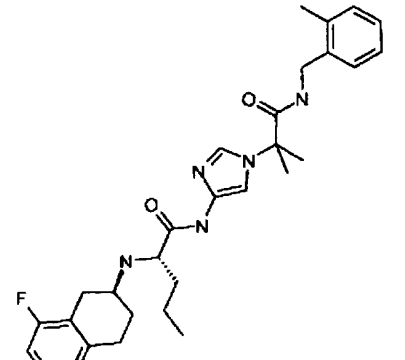
Voorbeeld 155

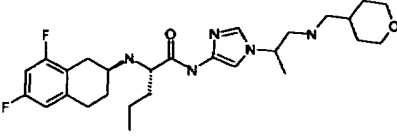
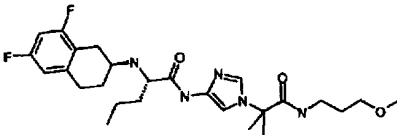
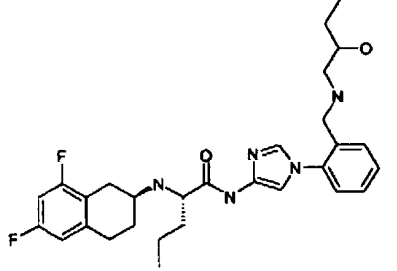
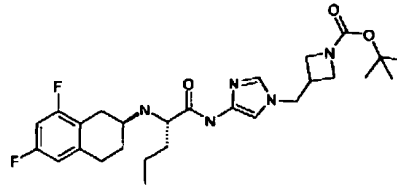
(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(2-hydroxy-butylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

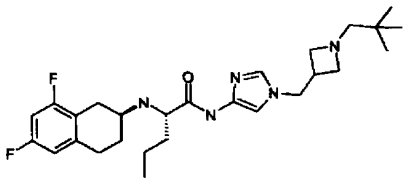
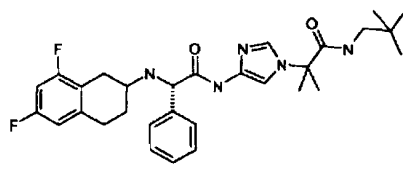
15        (2S)-2-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-3-ylamino)-N-(1-(2-  
formylfenyl)-1H-imidazol-4-yl)pentanamide werd behandeld met het juiste  
amine om de titelverbinding te krijgen: MS 526 m/z (M+1).

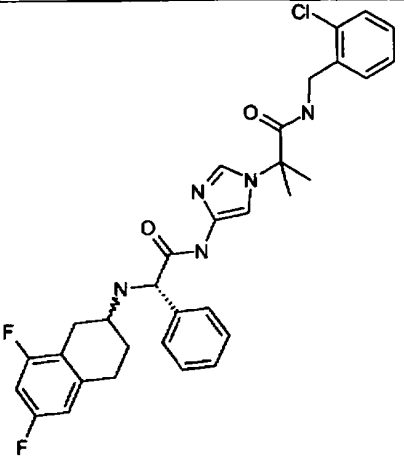
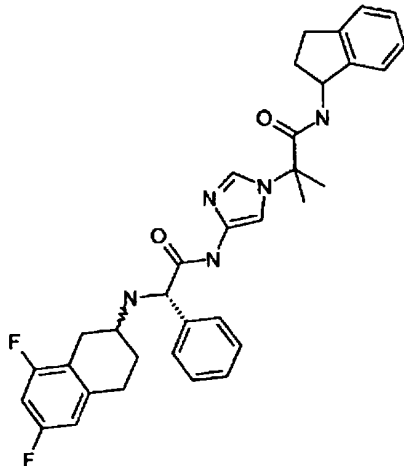
De volgende Voorbeelden werden bereid door methoden analoog aan die,  
welke hierboven zijn beschreven.

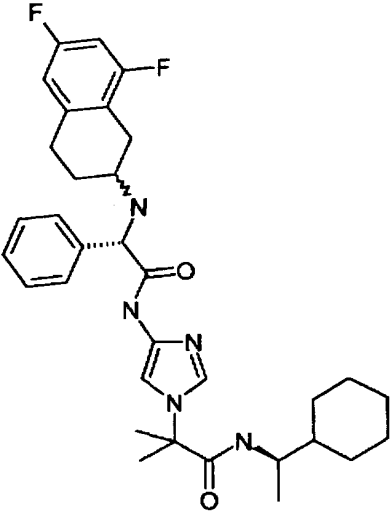
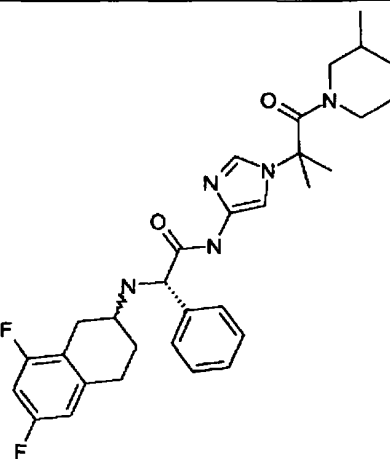
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    | M+1 = 532.6        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]amino)-11-dimethylethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 157 |  | M+1 = 488.5        | N-2-[(3,5-difluorofenyl)acetyl]-N-[1-(1-(piperidin-1-ylmethyl)cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                             |
| 158 |  | M+1 = 486.5        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                    |
| 159 |  | M+1 = 490.1        | N-2-[(3,5-difluorofenyl)acetyl]-N-[1-(1-[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl)cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                 |

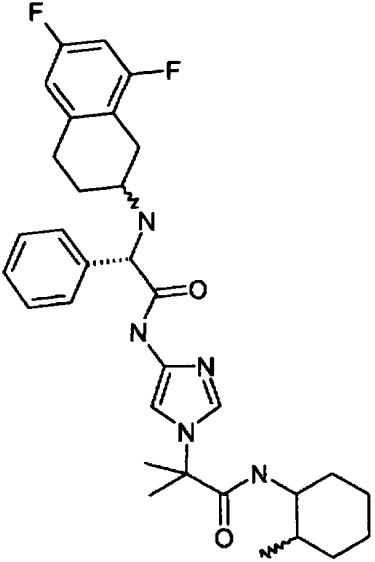
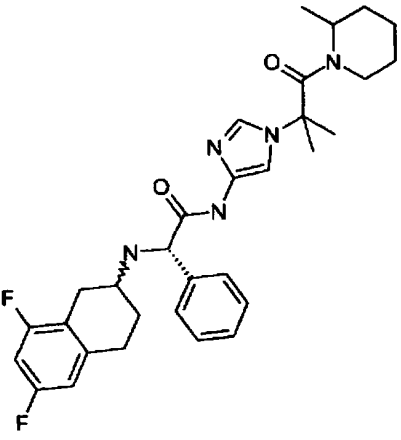
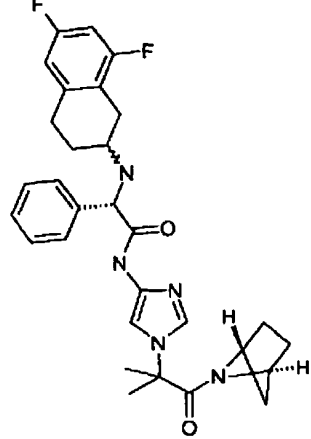
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                                                                                                        |
| 160 |    | M+1 = 490.1        | N-2-[(3,5-difluorophenyl)acetyl]-N-[1-(1-((2,2-dimethylpropyl)amino)methyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                              |
| 161 |  | M+1 = 502.6        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-[1-(1-((2,2-dimethylpropyl)amino)methyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide     |
| 162 |  | M+1 = 538.26       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-(1-(1,1-dimethyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-2-oxoethyl))-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

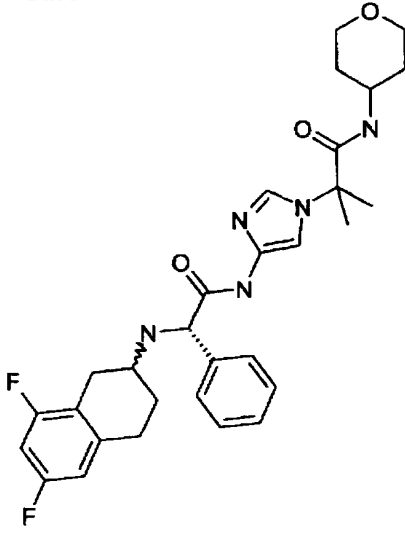
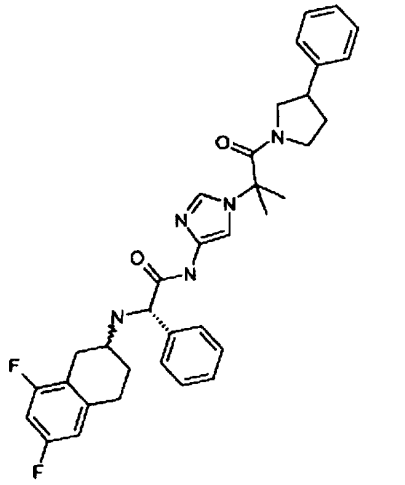
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 163 |    | M+1 = 504.1        | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 164 |  | M+1 = 506.52       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)-amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide     |
| 165 |  | M+1 = 526.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2-hydroxybutyl)-amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                 |
| 166 |  | M+1 = 518.5        | tert-butyl 3-{[4-{N-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-                                                                               |

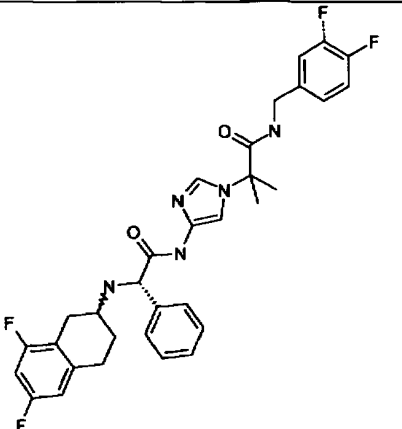
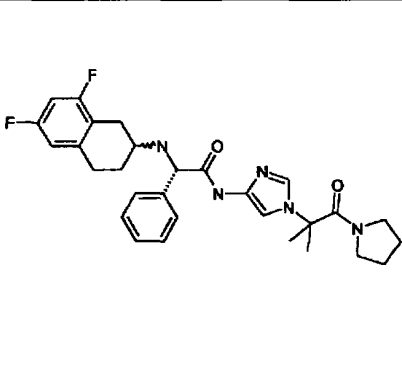
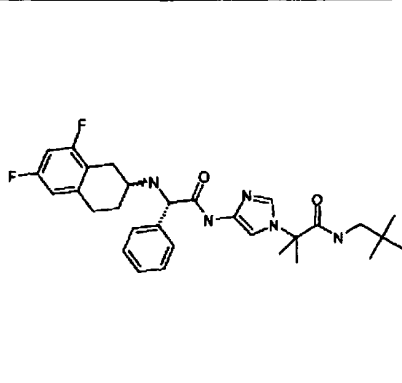
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                       | norvalyl}amino)-1H-imidazol-1-yl]methyl}-azetidine-1-carboxylaat                                                                                      |
| 167 |  | M+1 = 488.5           | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[[1-(2,2-dimethylpropyl)azetidin-3-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide           |
| 168 |  | M+1 = 538.65          | 2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)-amino)-1H-imidazol-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)-2-methylpropanamide |

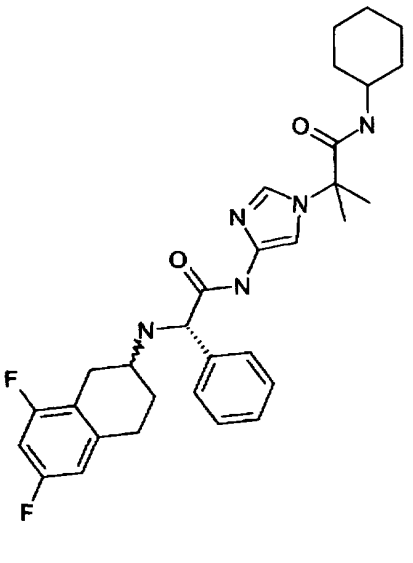
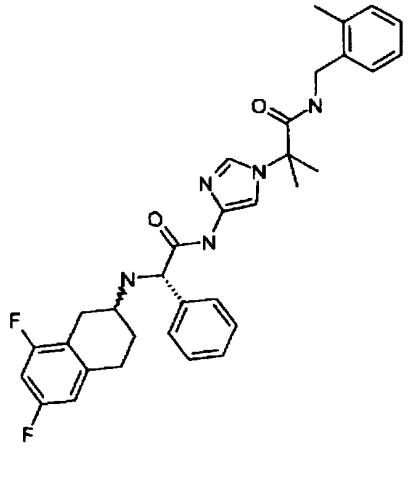
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 169 |   | M+1 = 593.09       | N-(2-chlorobenzyl)-2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide            |
| 170 |  | M+1 = 584.68       | 2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-methylpropanamide |

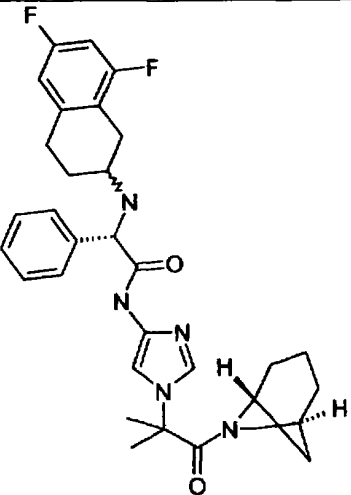
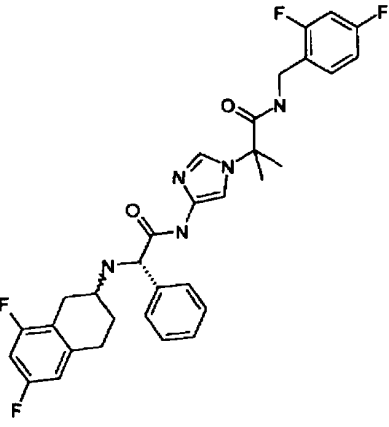
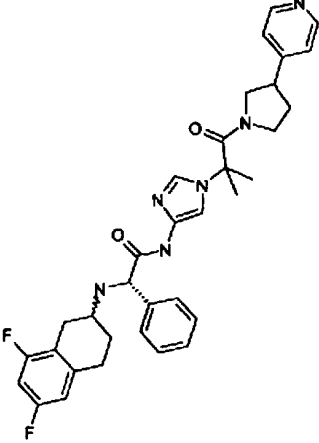
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 171 |   | M+1 =<br>578.72       | N-[(1R)-1-cyclohexylethyl]-2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide |
| 172 |  | M+1 =<br>550.66       | (2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[11-dimethyl-2-(3-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide |

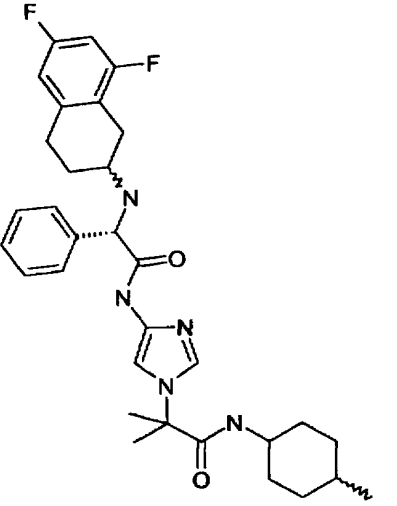
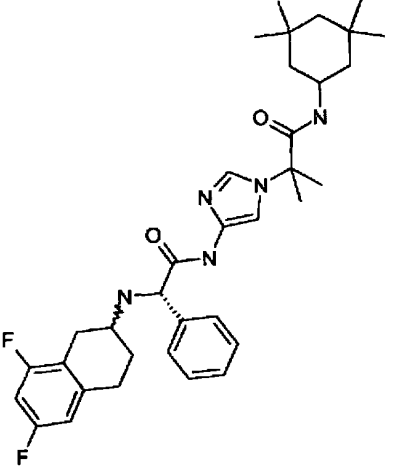
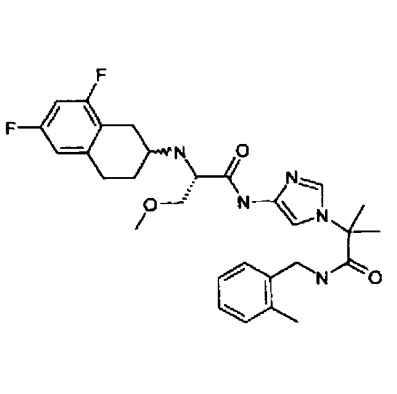
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 173 |   | M+1 =<br>564.69       | 2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)-amino]-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(2-methylcyclohexyl)propanamide         |
| 174 |  | M+1 =<br>550.66       | (2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-[1-[1,1-dimethyl-2-(2-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-fenylacetamide      |
| 175 |  | M+1 =<br>548.65       | (2S)-N-(1-{2-[(1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-11-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenyl- |

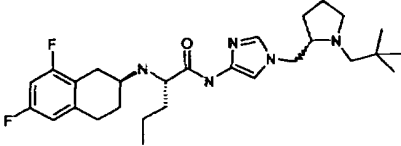
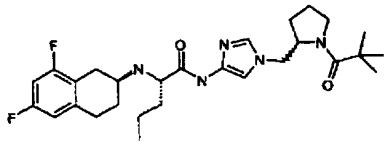
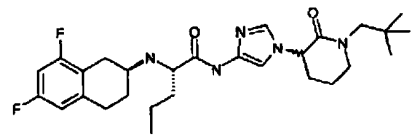
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | acetamide                                                                                                                                                   |
| 176 |   | M+1 = 552.64       | 2-[4-((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)-amino]-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamide |
| 177 |  | M+1 = 598.71       | (2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-fenylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide    |

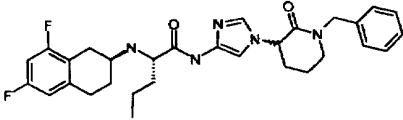
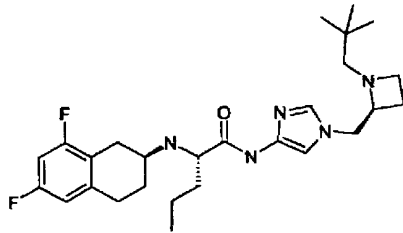
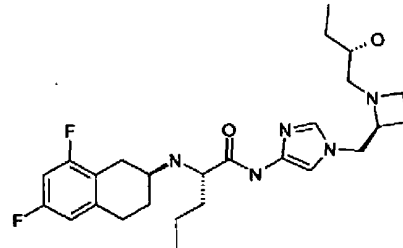
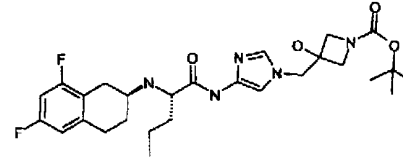
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 178 |   | M+1 =<br>594.62       | N-(3,4-difluorobenzyl)-<br>2-[4-((2S)-2-[(6,8-<br>difluor-1,2,3,4-tetra-<br>hydronaftalen-2-yl)-<br>amino]-2-fenylacetyl)-<br>amino)-1H-imidazol-<br>1-yl]-2-methylpropan-<br>amide  |
| 179 |  | M+1 =<br>522.61       | (2S)-2-[(6,8-difluor-<br>1,2,3,4-tetrahydro-<br>naftalen-2-yl)amino]-<br>N-[1-(1,1-dimethyl-2-<br>oxo-2-pyrrolidin-1-<br>ylethyl)-1H-imidazol-<br>4-yl]-2-fenylacetamide             |
| 180 |  | M+1 =<br>538.65       | 2-[4-((2S)-2-[(6,8-<br>difluor-1,2,3,4-tetra-<br>hydronaftalen-2-yl)-<br>amino]-2-fenylacetyl)-<br>amino)-1H-imidazol-<br>1-yl]-N-(2,2-dimethyl-<br>propyl)-2-methyl-<br>propanamide |

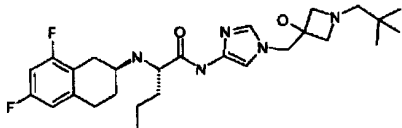
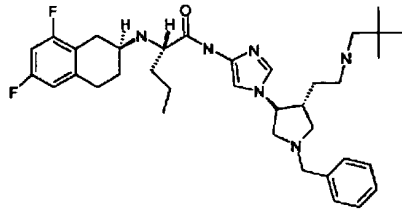
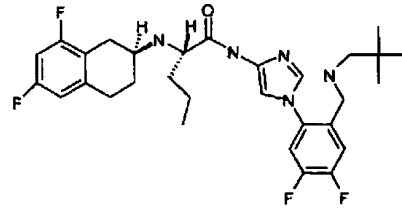
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 181 |   | M+1 =<br>550.66    | N-cyclohexyl-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)amino]-2-phenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide       |
| 182 |  | M+1 =<br>572.67    | 2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)amino]-2-phenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(2-methylbenzyl)propanamide |

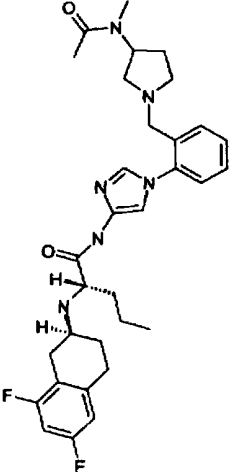
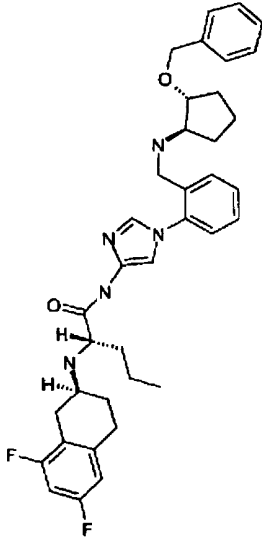
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 183 |   | M+1 = 562.67          | (2S)-N-(1-{2-[(1S5R)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl]-11-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-phenylacetamide |
| 184 |  | M+1 = 594.62          | N-(2,4-difluorbenzyl)-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-phenylacetyl)-amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide                |
| 185 |  | M+1 = 599.69          | (2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-ylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-phenylacetamide      |

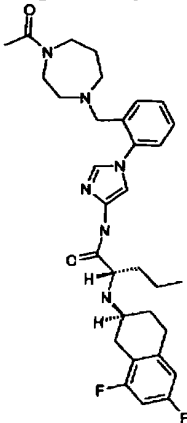
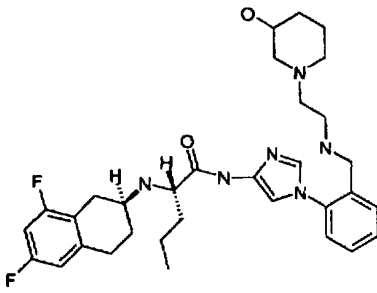
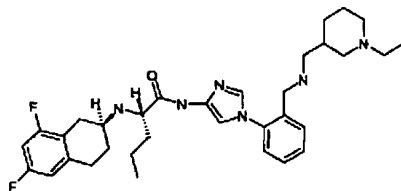
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 186 |    | M+1 = 564.69       | 2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)-amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(4-methylcyclohexyl)-propanamide           |
| 187 |  | M+1 = 606.77       | 2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-amino]-2-fenylacetyl)-amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propanamide |
| 188 |  | M+1 = 540.04       | N-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-N-(1-{1,1-dimethyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-O-methyl-L-serinamide                |

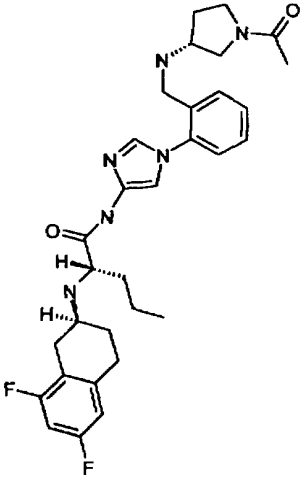
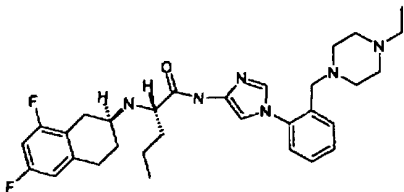
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 |    | M+1 = 502.5        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{{1-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide     |
| 190 |  | M+1 = 516.5        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{{1-(2,2-dimethylpropanoyl)pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide  |
| 191 |  | M+1 = 516.4        | (2S)-2-{{[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]amino}-N-{1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxopiperidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-pentanamide |

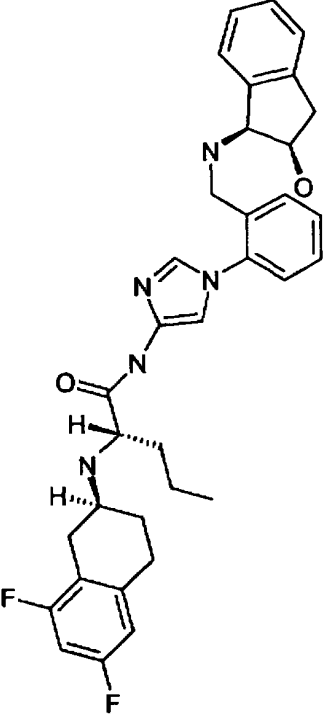
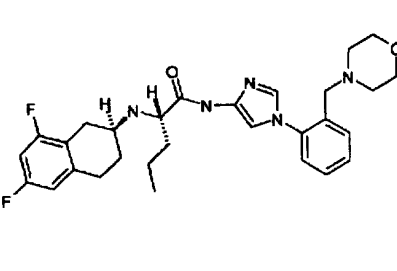
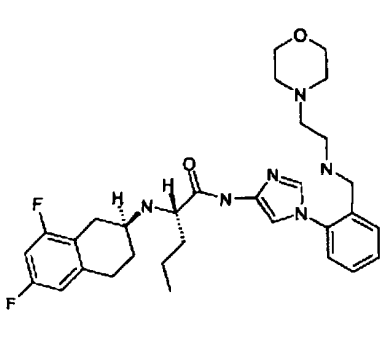
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 192 |    | M+1 = 536.3        | (2S)-N-[1-(1-benzyl-2-oxopiperidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-[[[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]amino]-pentanamide                |
| 193 |   | M+1 = 488.4        | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-[[[(2S)-1-(2,2-dimethyl-propyl)azetidin-2-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 194 |  | M+1 = 490.3        | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(((2S)-1-[(2S)-2-hydroxybutyl]azetidin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide  |
| 195 |  | M+1 = 534.4        | tert-butyl 3-[[4-([N-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-                                                                         |

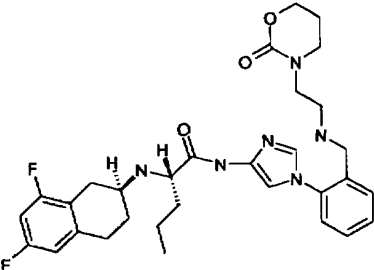
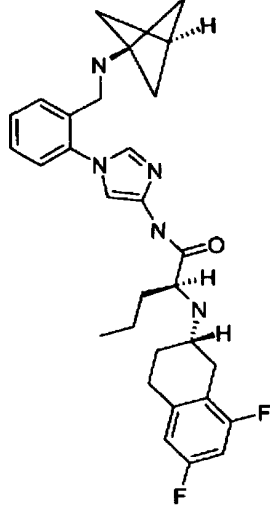
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | norvalyl}amino)-1H-imidazol-1-yl]methyl}-3-hydroxyazetidine-1-carboxylaar                                                                                               |
| 196 |   | M+1 = 504.4        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[[1-(2,2-dimethylpropyl)-3-hydroxyazetidin-3-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                  |
| 197 |  | M+1 = 621.83       | N-{1-[(3S,4R)-1-benzyl-4-{2-[(2,2-dimethylpropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 198 |  | M+1 = 560.65       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl]-4,5-difluorfenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                |

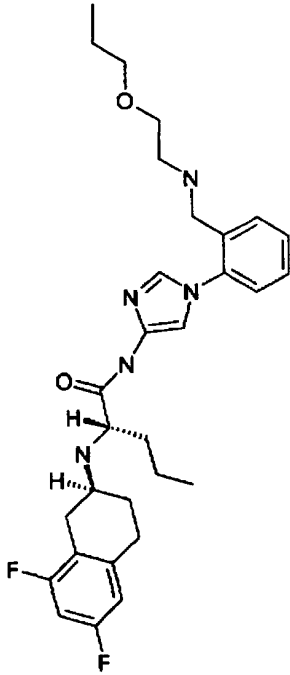
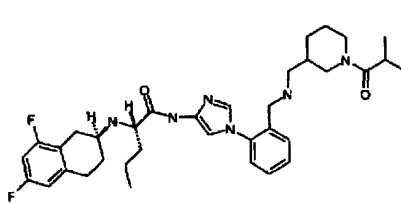
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                                                                                                            |
| 199 |   | M+1 = 579.7        | N-{1-[2-({3-[acetyl-(methyl)amino]pyrrolidin-1-yl}methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 200 |  | M+1 = 628.78       | N-{1-[2-({[(1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]amino}methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide |

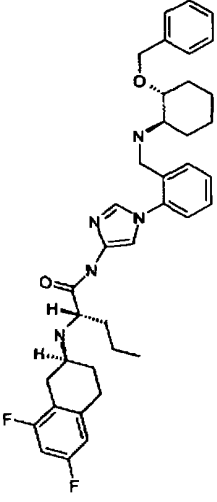
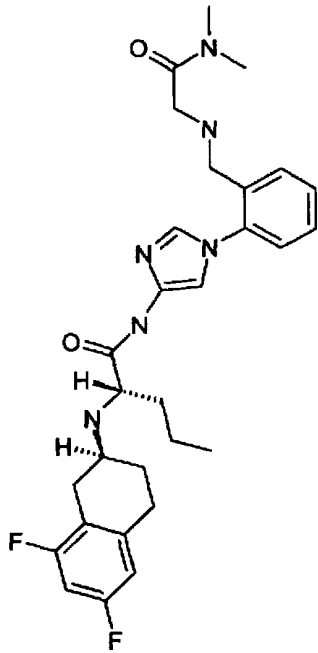
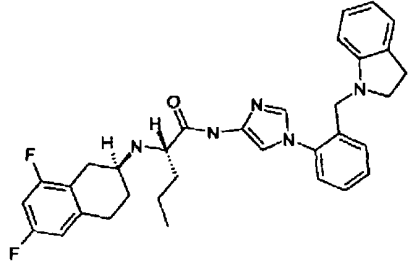
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 201 |    | M+1 = 579.7        | N-(1-{2-[(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide             |
| 202 |  | M+1 = 581.72       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 203 |  | M+1 = 579.75       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1-ethylpiperidin-3-yl)methyl]amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide    |

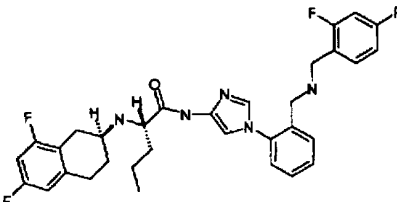
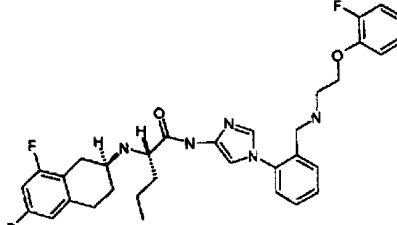
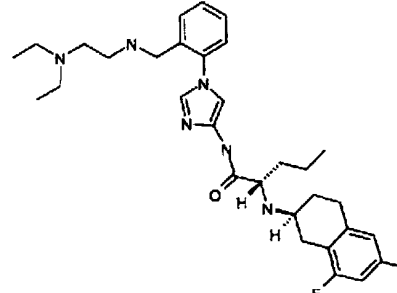
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204 |   | M+1 =<br>565.68       | N-{1-[2-({[(3R)-1-acetylpyrrolidin-3-yl]amino}methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 205 |  | M+1 =<br>551.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide               |

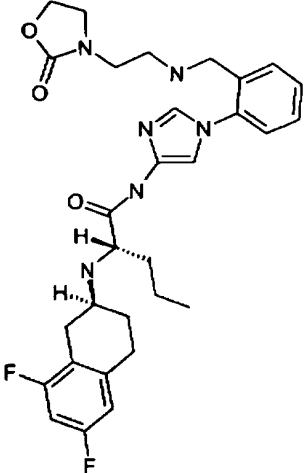
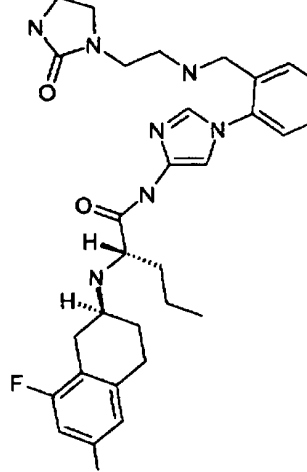
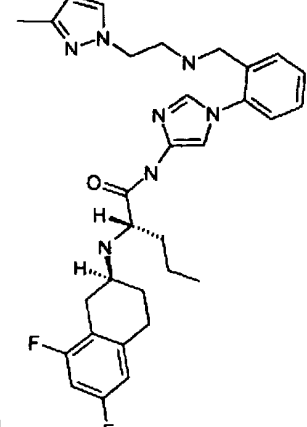
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 |   | M+1 = 586.7        | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-(([(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 207 |  | M+1 = 524.63       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-(morpholin-4-ylmethyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                       |
| 208 |  | M+1 = 567.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                        |

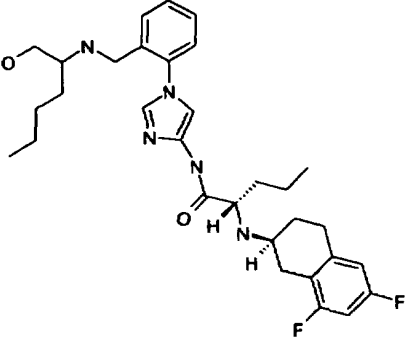
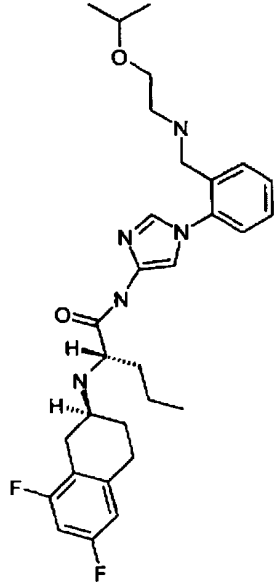
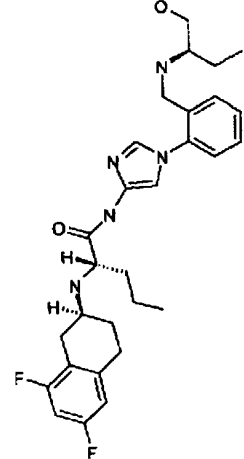
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 209 |   | M+1 = 581.68       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)ethyl]-amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 210 |  | M+1 = 520.64       | N-(1-{2-[(bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide            |

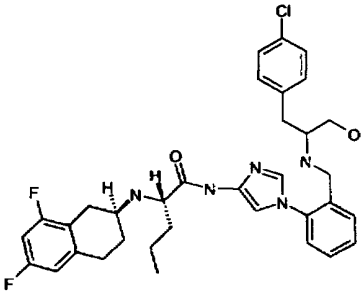
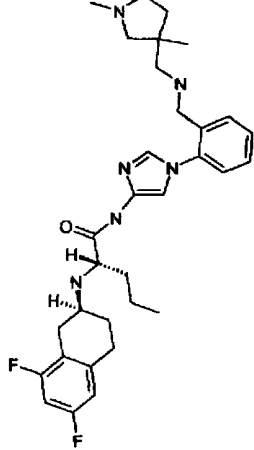
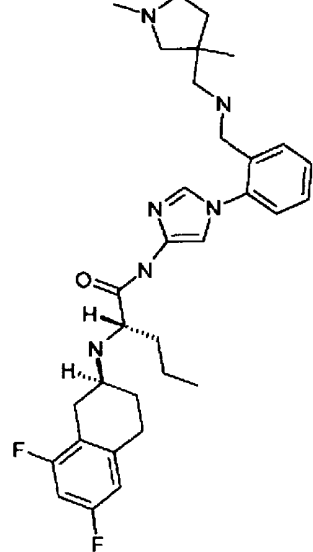
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 211 |   | M+1 = 540.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2-propoxyethyl)-amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                     |
| 212 |  | M+1 = 621.78       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-([(1-isobutyryl-piperidin-3-yl)-methyl]amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

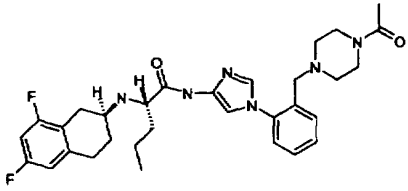
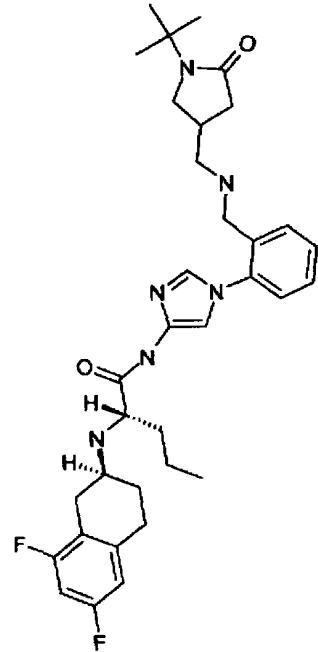
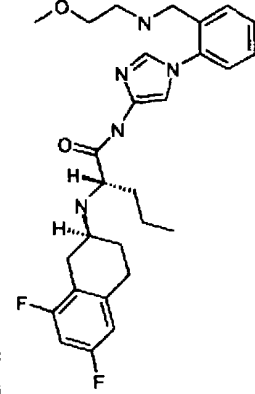
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 213 |    | M+1 = 642.8        | N-{1-[2-({[(1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclohexyl]amino}methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 214 |   | M+1 = 539.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]amino}methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide    |
| 215 |  | M+1 = 556.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide                |

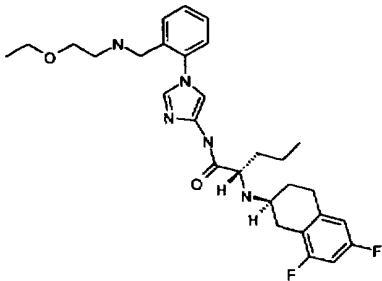
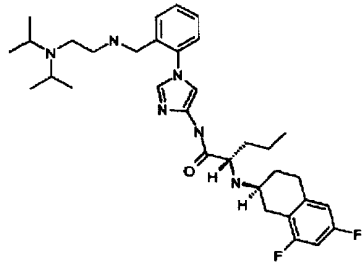
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                       | imidazol-4-yl}-L-norvalinamide                                                                                                                   |
| 216 |   | M+1 = 580.64          | N-[1-(2-((2,4-difluorobenzyl)amino)methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide       |
| 217 |  | M+1 = 592.67          | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(2-fluorophenoxy)ethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 218 |  | M+1 = 553.71          | N-{1-[2-((2-(diethylamino)ethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide    |

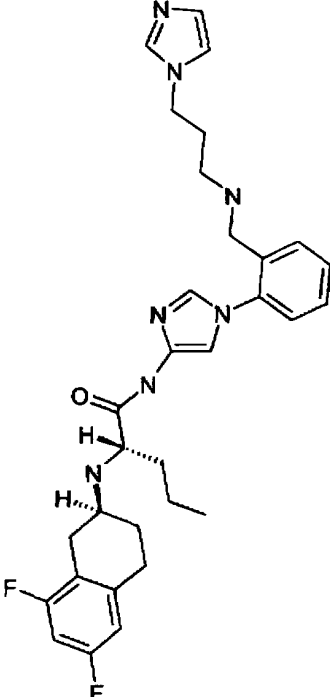
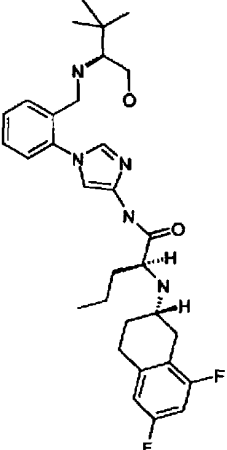
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens  | IUPAC NAAM                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 219 |    | <p>M+1 = 567.65</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide</p> |
| 220 |   | <p>M+1 = 566.67</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl]-amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide</p>    |
| 221 |  | <p>M+1 = 562.68</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide</p>  |

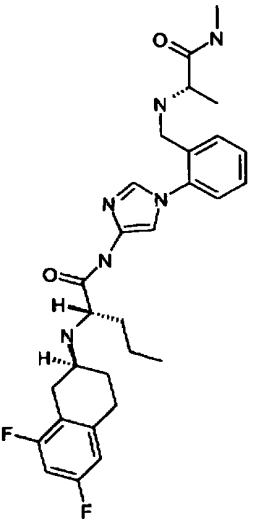
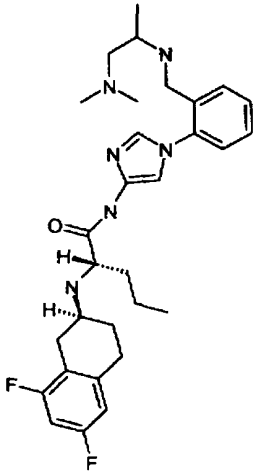
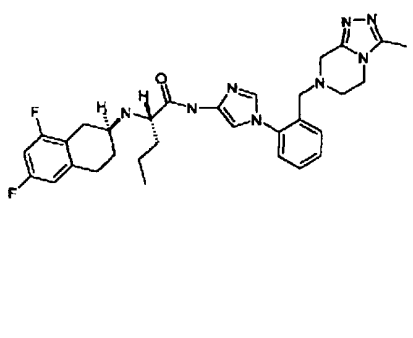
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 222 |    | M+1 = 554.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[1-(hydroxymethyl)pentyl]amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide      |
| 223 |   | M+1 = 540.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{(2-isopropoxyethyl)amino}methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide            |
| 224 |  | M+1 = 526.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1R)-1-(hydroxymethyl)propyl]amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

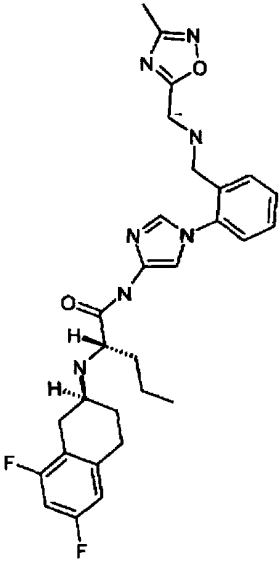
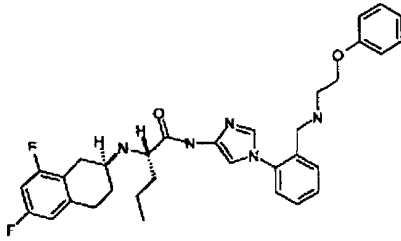
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 225 |    | M+1 = 623.16          | N-{1-[2-({[1-(4-chloor-benzyl)-2-hydroxy-ethyl]amino}methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide   |
| 226 |   | M+1 = 565.72          | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)-methyl]amino}-methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 227 |  | M+1 = 565.72          | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)-methyl]amino}-methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

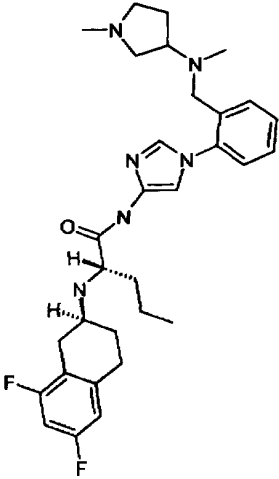
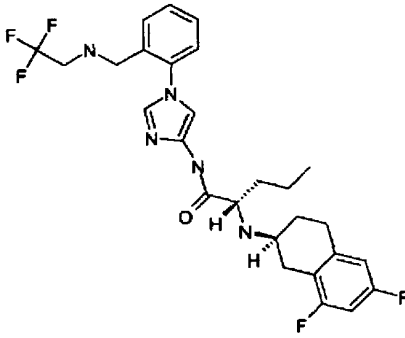
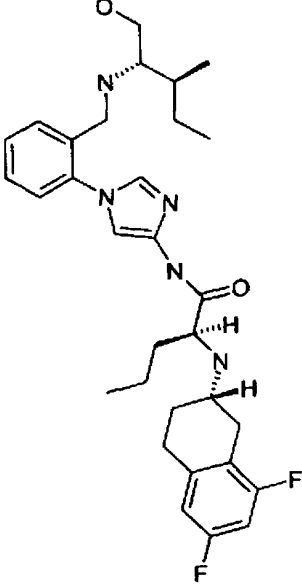
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 228 |    | M+1 =<br>565.68    | N-(1-{2-[(4-acetyl-piperazin-1-yl)-methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide                          |
| 229 |   | M+1 =<br>607.76    | N-{1-[2-({[(1-tert-butyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]amino}-methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 230 |  | M+1 =<br>512.61    | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2-methoxyethyl)-amino]methyl}phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                            |

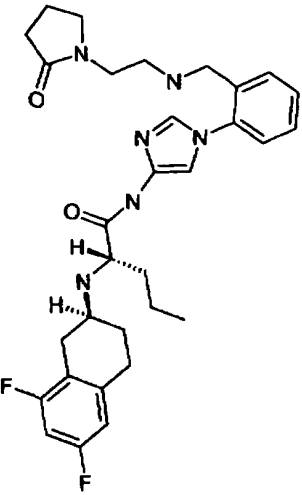
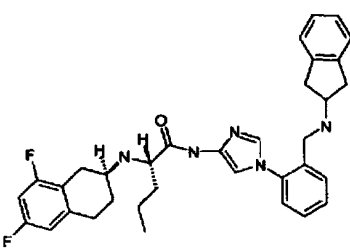
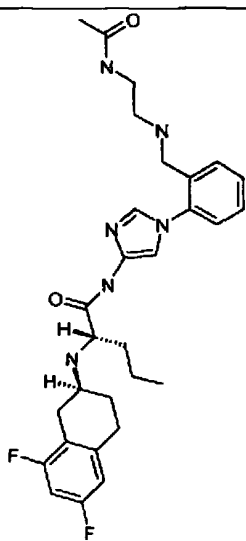
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 |   | M+1 = 526.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-ethoxyethyl)-amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                |
| 232 |  | M+1 = 581.76       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(diisopropylamino)ethyl)amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

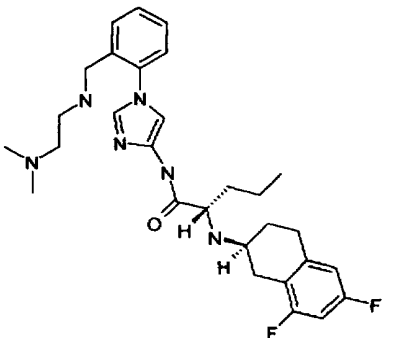
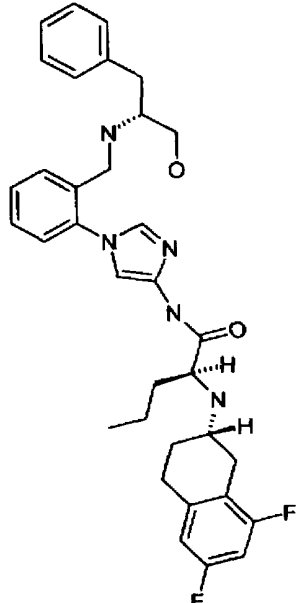
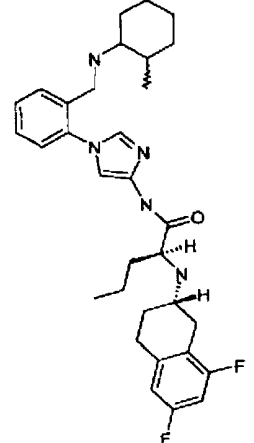
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens  | IUPAC NAAM                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 233 |   | <p>M+1 = 562.68</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide</p>                |
| 234 |  | <p>M+1 = 554.69</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1S)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide</p> |

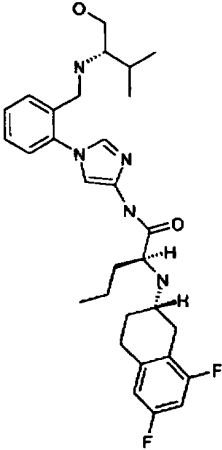
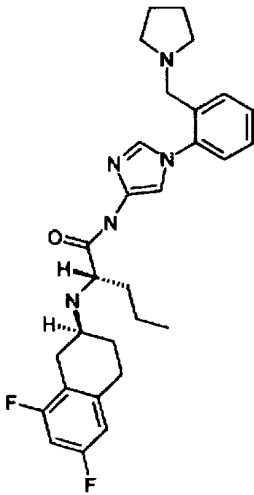
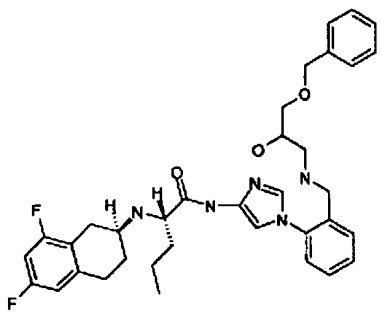
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 235 |    | M+1 = 539.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-((1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl)amino)-methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 236 |  | M+1 = 539.68       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(dimethylamino)-1-methylethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide          |
| 237 |  | M+1 = 575.68       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methyl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-  |

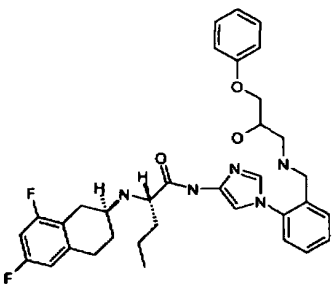
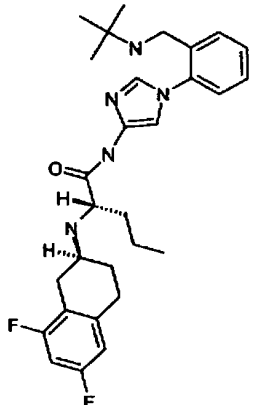
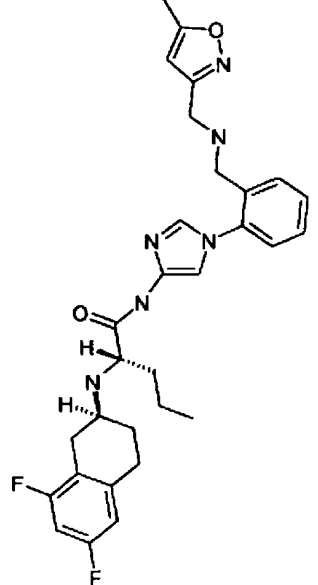
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | norvalinamide                                                                                                                                                   |
| 238 |   | M+1 = 550.62       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-methyl)amino]-methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 239 |  | M+1 = 574.68       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-fenoxyethyl)-amino)methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                         |

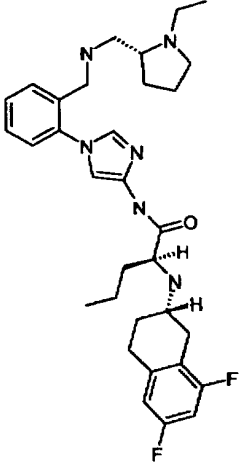
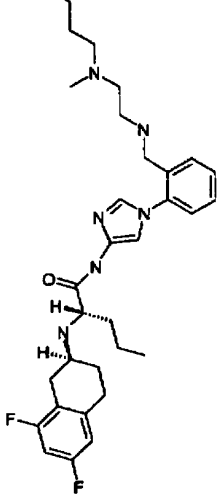
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 240 |    | M+1 = 551.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)-amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide         |
| 241 |   | M+1 = 536.56       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2,2,2-trifluoroethyl)-amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                  |
| 242 |  | M+1 = 554.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-[2-(((1S,2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl)amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

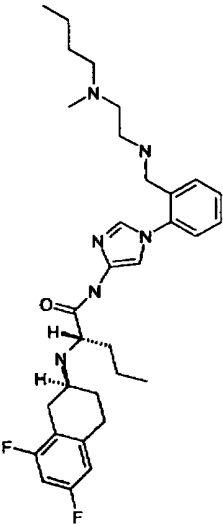
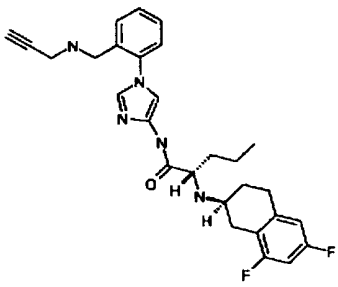
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens  | IUPAC NAAM                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 243 |    | <p>M+1 = 565.68</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)amino]-methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide</p> |
| 244 |  | <p>M+1 = 570.7</p>  | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide</p>  |
| 245 |  | <p>M+1 = 539.64</p> | <p>N-{1-[2-((2-(acetyl-amino)ethyl)amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide</p>       |

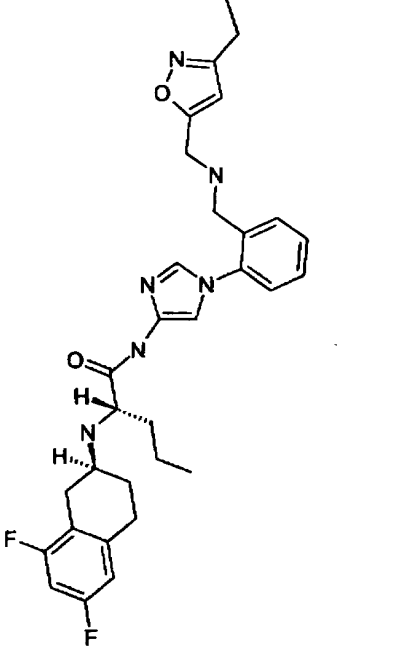
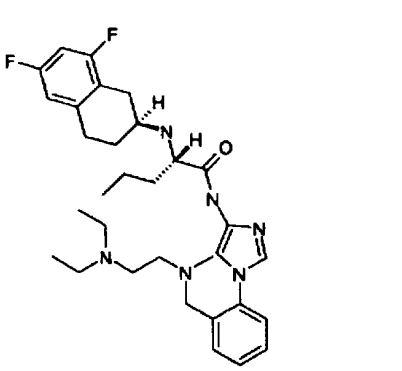
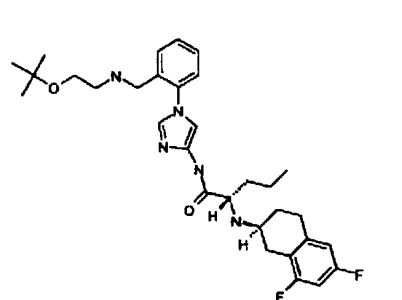
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 246 |    | M+1 = 525.66       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(dimethylamino)ethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide       |
| 247 |   | M+1 = 588.71       | N-{1-[2-(((1R)-1-benzyl-2-hydroxyethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 248 |  | M+1 = 550.71       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-methylcyclohexyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide           |

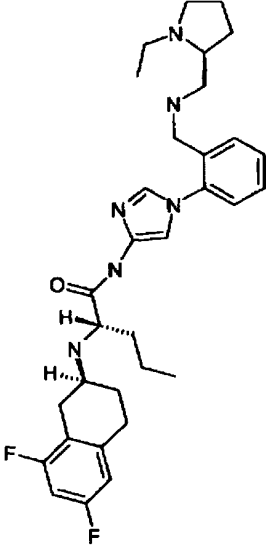
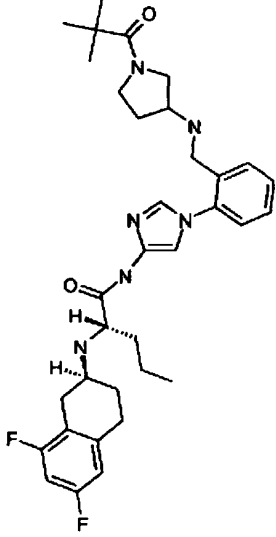
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 249 |    | M+1 = 540.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl)amino)methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 250 |   | M+1 = 508.63       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide                               |
| 251 |  | M+1 = 618.74       | N-{1-[2-(((3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide        |

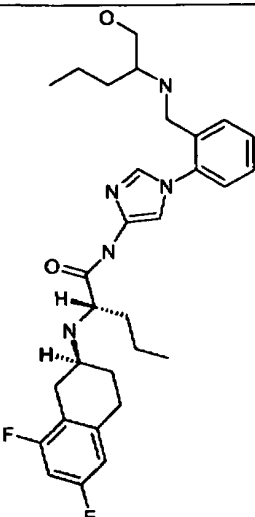
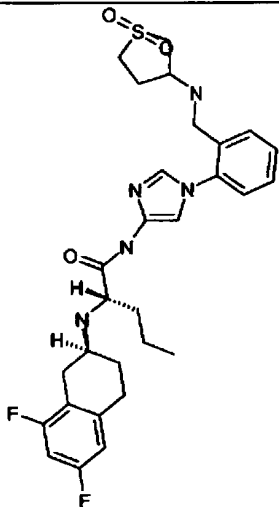
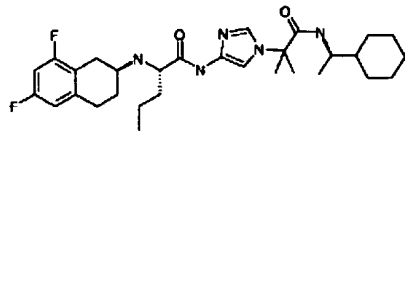
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 252 |    | M+1 = 604.71       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2-hydroxy-3-fenoxypropyl)amino]methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide     |
| 253 |   | M+1 = 510.64       | N-(1-{2-[(tert-butylamino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N~2~-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide                   |
| 254 |  | M+1 = 549.64       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino]methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

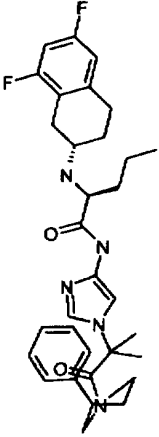
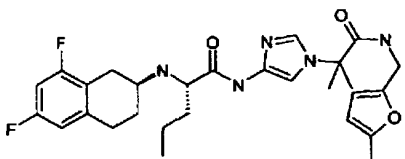
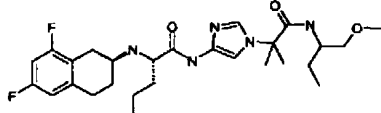
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 |   | M+1 = 565.72       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[[[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]-methyl]amino)-methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 256 |  | M+1 = 567.74       | N-(1-{2-[[{2-[butyl(methyl)amino]ethyl}amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide          |

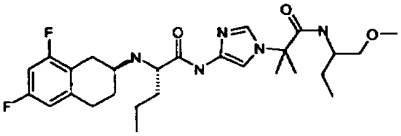
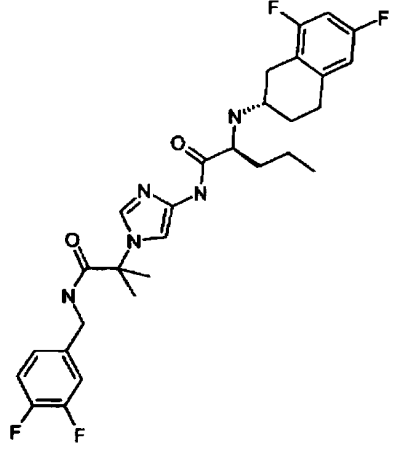
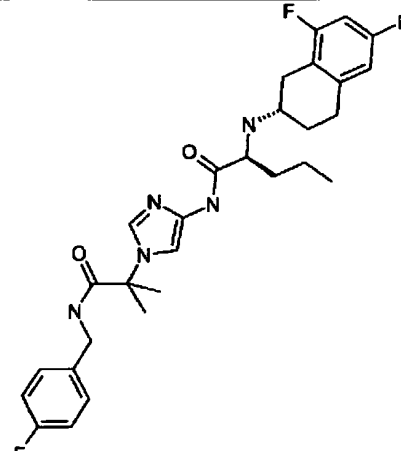
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR<br>gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 257 |   | <p>M+1 = 567.74</p>   | <p>N-(1-{2-[(2-{[butyl(methyl)amino]ethyl}amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-L-norvalinamide</p> |
| 258 |  | <p>M+1 = 492.58</p>   | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-N-(1-{2-[(prop-2-yn-1-ylamino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide</p>                |

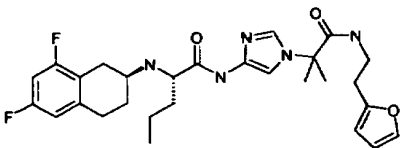
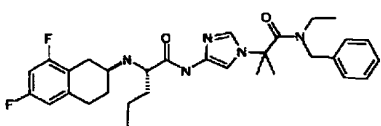
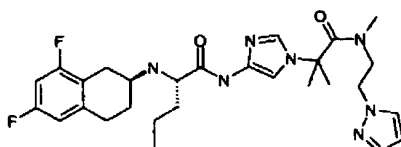
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens  | IUPAC NAAM                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 259 |   | <p>M+1 = 563.66</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((3-ethylisoxazol-5-yl)methyl)amino)-methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide</p>   |
| 260 |  | <p>M+1 = 567.74</p> | <p>N-{1-[2-(((2-(diethyl-amino)ethyl)(methyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide</p> |
| 261 |  | <p>M+1 = 554.69</p> | <p>N-[1-(2-(((2-tert-butoxyethyl)amino)-methyl)fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-</p>                         |

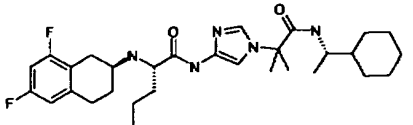
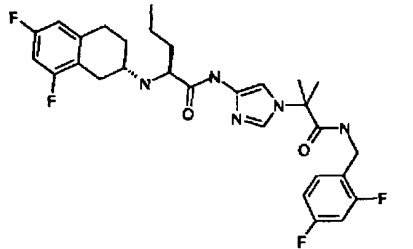
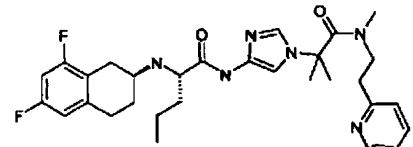
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | norvalinamide                                                                                                                                                       |
| 262 |   | M+1 = 565.72       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[[[(2S)-1-ethyl-pyrrolidin-2-yl]-methyl]amino)-methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide      |
| 263 |  | M+1 = 607.76       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[1-(2,2-dimethyl-propanoyl)pyrrolidin-3-yl]amino}methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

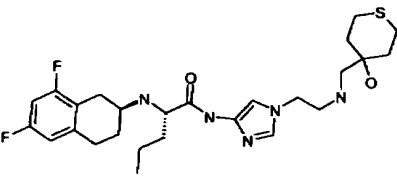
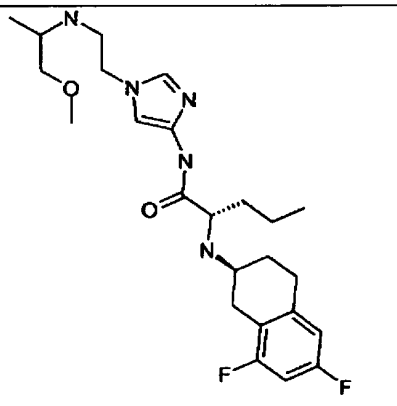
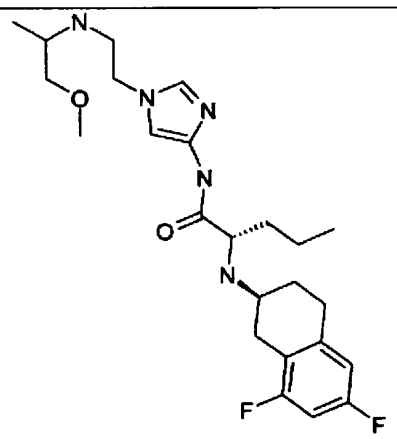
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 264 |    | M+1 = 540.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[2-((1-(hydroxymethyl)-butyl)amino)methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide             |
| 265 |  | M+1 = 572.69       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-((1,1-dioxidotetra-hydro-3-thienyl)-amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide    |
| 266 |  | M+1 = 544.28       | N-[1-(2-((1R)-1-cyclo-hexylethyl)amino)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-di-fluor-1,2,3,4-tetra-hydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide |

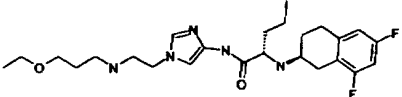
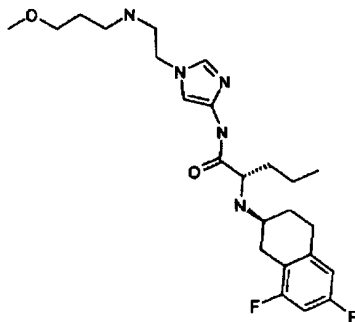
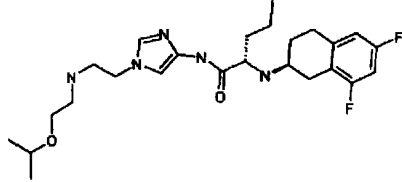
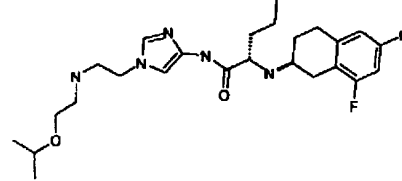
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 267 |    | M+1 = 564.29       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-fenylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide               |
| 268 |  | M+1 = 528.25       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 269 |  | M+1 = 520.3        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[1-(methoxymethyl)propyl]amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide       |

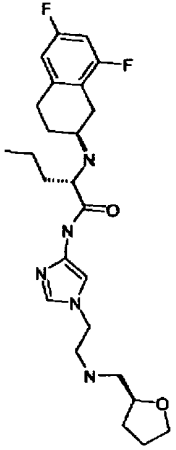
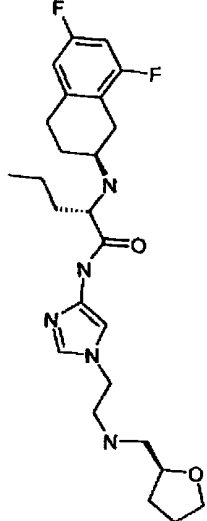
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 270 |    | M+1 = 520.28       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[1-(methoxymethyl)-propyl]amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 271 |   | M+1 = 560.22       | N-(1-{2-[(3,4-difluor-benzyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide       |
| 272 |  | M+1 = 542.25       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-fluorobenzyl)-amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide          |

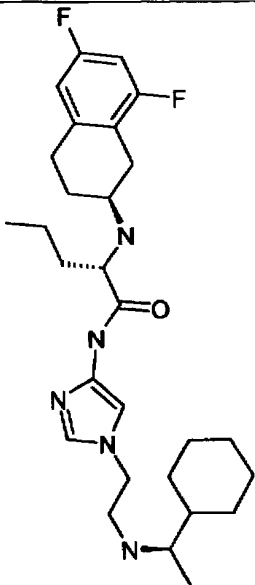
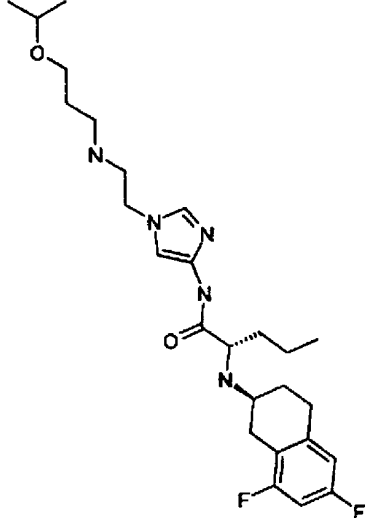
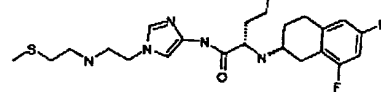
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 273 |    | M+1 = 528.28       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[2-(2-furyl)ethyl]-amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide               |
| 274 |  | M+1 = 552.12       | N-(1-{2-[benzyl(ethyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide                     |
| 275 |  | M+1 = 548.25       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-{methyl[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-amino}-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

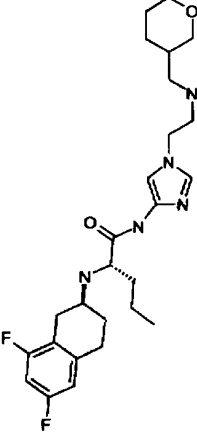
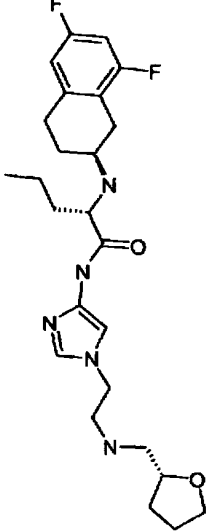
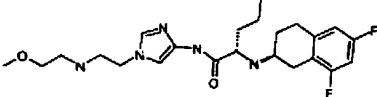
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 276 |    | M+1 = 544.31       | N-[1-(2-{{{(1S)-1-cyclohexylethyl}amino}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide   |
| 277 |  | M+1 = 560.2        | N-(1-{2-[(2,4-difluorobenzyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide        |
| 278 |  | M+1 = 553.23       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1,1-dimethyl-2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |

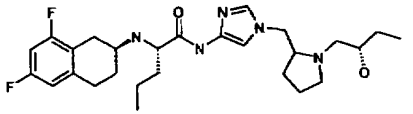
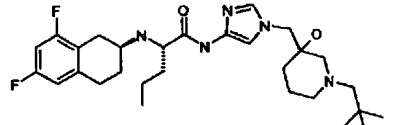
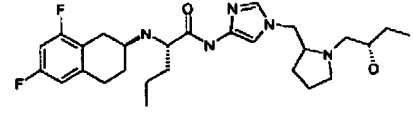
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens              | IUPAC NAAM                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 279 |    | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[4-hydroxytetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]amino]ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 280 |   | M+1 = 464.2                     | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                      |
| 281 |  | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                      |

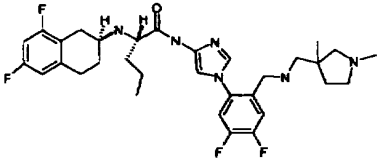
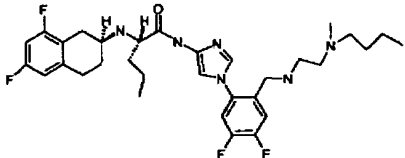
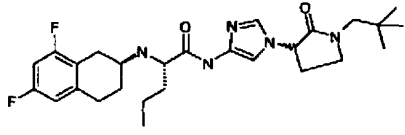
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens              | IUPAC NAAM                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 282 |    | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-ethoxypropyl)-amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide    |
| 283 |   | M+1 = 464.3                     | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)-amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide   |
| 284 |  | M+1 = 478.3                     | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-isopropoxyethyl)-amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 285 |  | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-isopropoxyethyl)-amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-              |

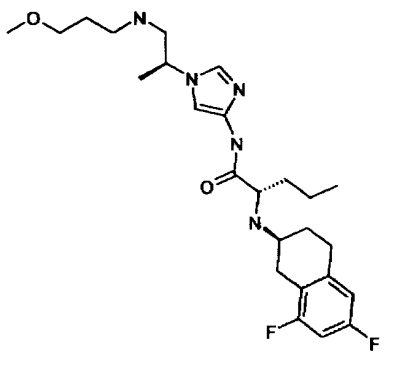
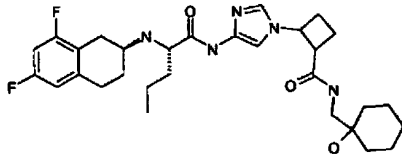
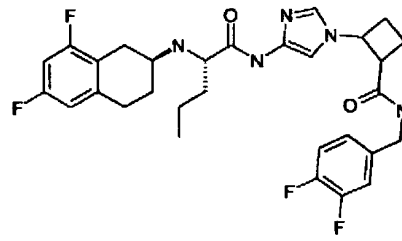
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens        | IUPAC NAAM                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                           | norvalinamide                                                                                                                                   |
| 286 |   | M+1 = 476.3               | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 287 |  | gegevens niet beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |

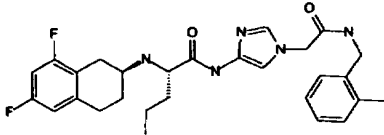
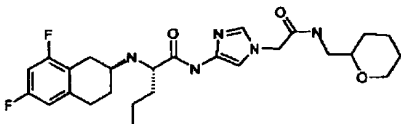
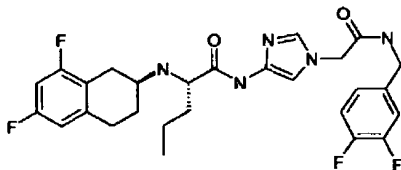
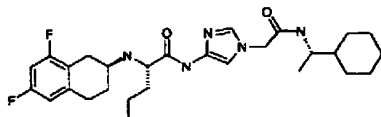
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens              | IUPAC NAAM                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 288 |   | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-[1-(2-([(1R)-1-cyclohexylethyl]amino)ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide |
| 289 |  | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-isopropoxypropyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide     |
| 290 |  | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[2-(methylthio)ethyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide    |

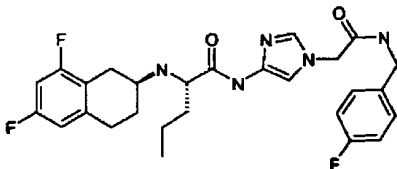
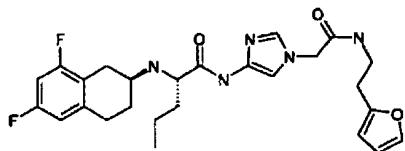
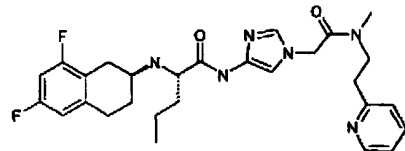
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens              | IUPAC NAAM                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 291 |    | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)methyl]-amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 292 |   | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 293 |  | gegevens<br>niet<br>beschikbaar | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxyethyl)-amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                  |

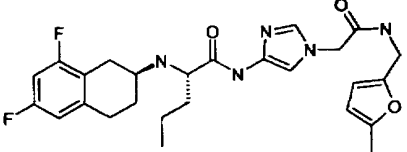
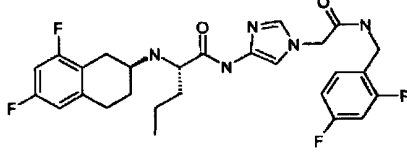
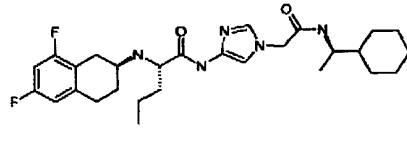
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 294 |    | M+1 = 504.4        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-({1-[(2S)-2-hydroxybutyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide          |
| 295 |  | M+1 = 532.5        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{[1-(2,2-dimethylpropyl)-3-hydroxypiperidin-3-yl]-methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 296 |  | M+1 = 504.4        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-({1-[(2S)-2-hydroxybutyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide          |

| Vb       | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                               |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 297      |    | M+1 = 601.7        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)methyl)amino)-methyl]-4,5-difluorfenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 298<br>* |  | M+1 = 603.72       | N-(1-{2-[(2-[butyl(methyl)amino)ethyl]amino)methyl]-4,5-difluorfenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide          |
| 299      |  | M+1 = 502.3        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide                             |

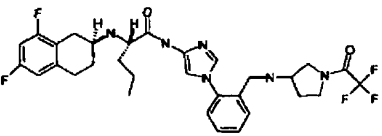
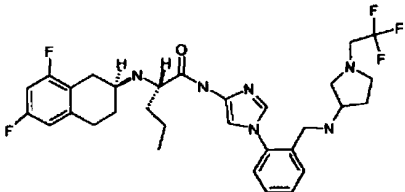
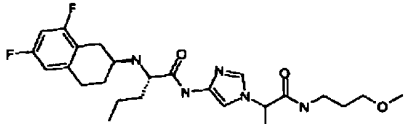
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 |    | M+1 = 478.3        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-({(1S)-2-[(3-methoxypropyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide               |
| 301 |  | M+1 = 558.3        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-hydroxycyclohexyl)methyl)amino)carbonyl]cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 302 |  | M+1 = 572.29       | N-[1-(2-[(3,4-difluorobenzyl)amino]carbonyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide          |

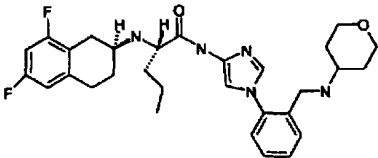
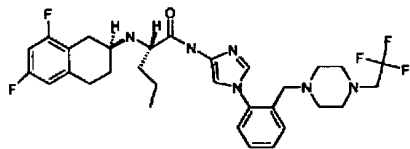
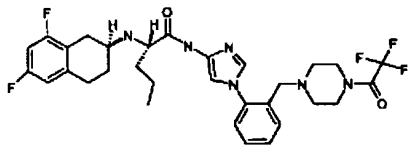
| Vb  | Structuur                                                                                    | MS of NMR gegevens  | IUPAC NAAM                                                                                                                                                    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 303 | <p>ABS</p>  | <p>M+1 = 510.23</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methylbenzyl)-amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide</p>                 |
| 304 |            | <p>M+1 = 504.26</p> | <p>N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-oxo-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-methyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide</p> |
| 305 |           | <p>M+1 = 532.22</p> | <p>N-(1-{2-[(3,4-difluor-benzyl)amino]-2-oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetra-hydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide</p>             |
| 306 |           | <p>M+1 = 516.29</p> | <p>N-[1-(2-{[(1S)-1-cyclo-hexylethyl]amino}-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-</p>                                                          |

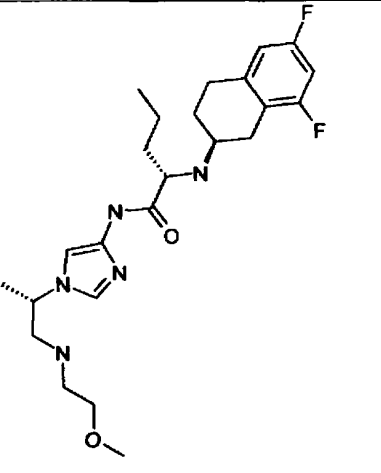
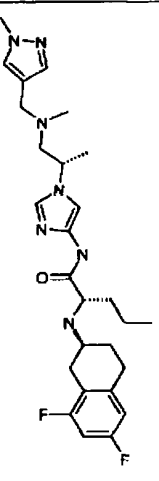
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-L-norvalinamide                                                                                                |
| 307 |    | M+1 = 514.22       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-fluorobenzyl)-amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide           |
| 308 |  | M+1 = 500.22       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[2-(2-furyl)ethyl]-amino}-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide         |
| 309 |  | M+1 = 525.23       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-{2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |

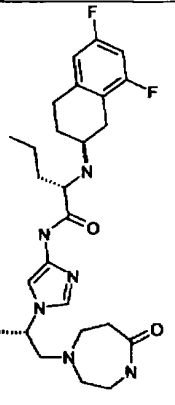
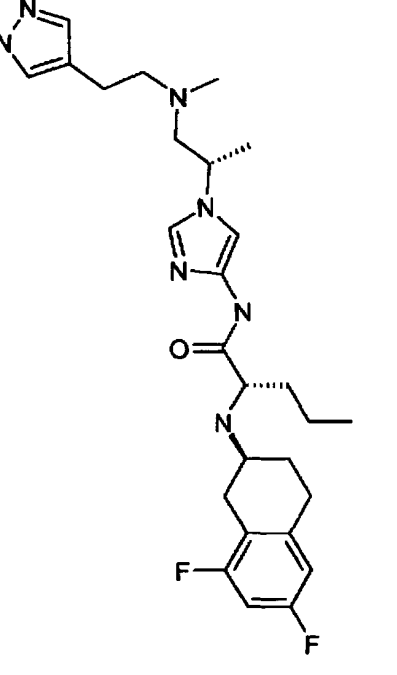
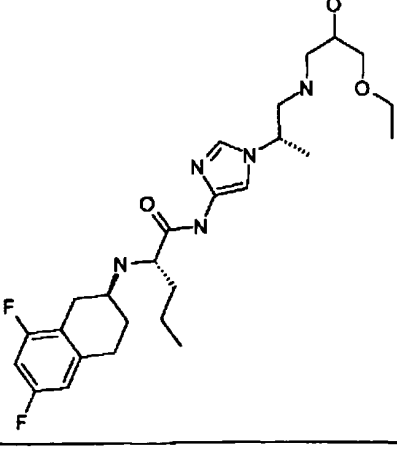
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 310 |    | M+1 = 500.22       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(5-methyl-2-furyl)-methyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 311 |  | M+1 = 532.21       | N-(1-{2-[(24-difluorobenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide        |
| 312 |  | M+1 = 516.3        | N-[1-(2-[(1R)-1-cyclohexylethyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide    |

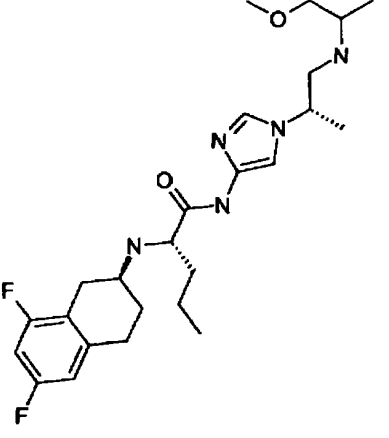
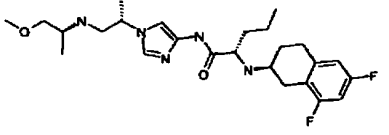


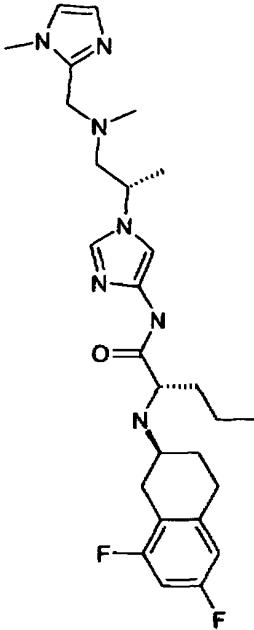
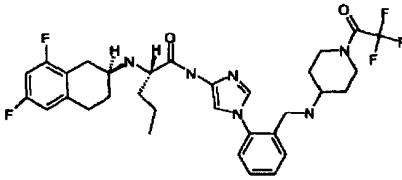
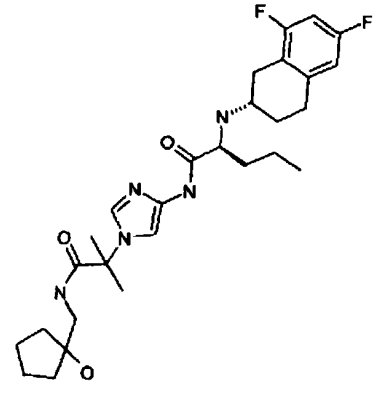
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | hydroxypropyl]-azetidin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide                                                                                           |
| 317 |    | M+1 = 619.65       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-3-yl)-amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide      |
| 318 |  | M+1 = 605.66       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-3-yl)amino)methyl)-fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 319 |  | M+1 = 492.1        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)-amino]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-                              |

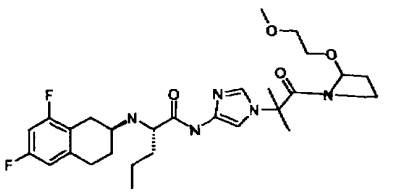
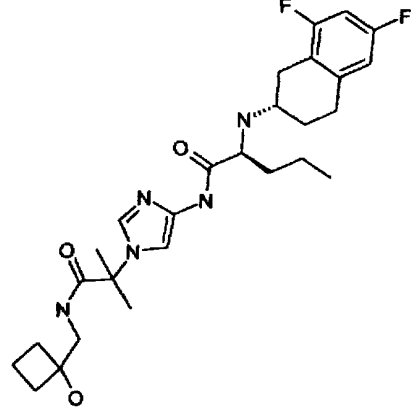
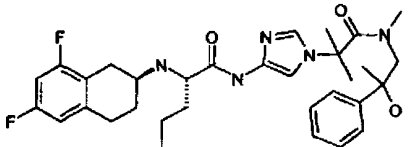
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | norvalinamide                                                                                                                                            |
| 320 |   | M+1 = 538.65       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide         |
| 321 |  | M+1 = 605.66       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide |
| 322 |  | M+1 = 619.65       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-                   |

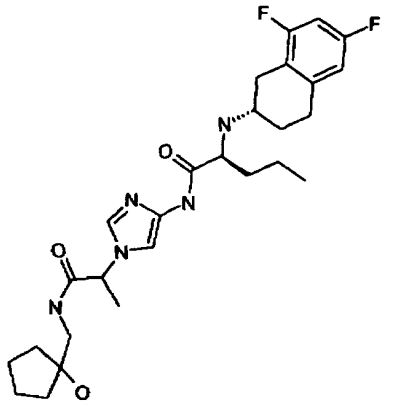
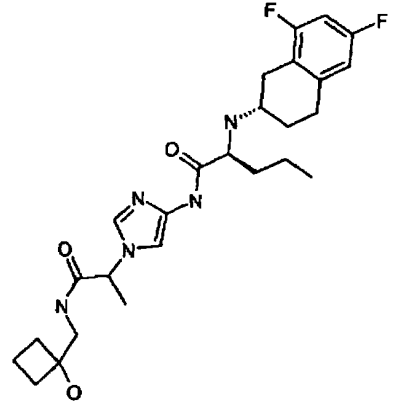
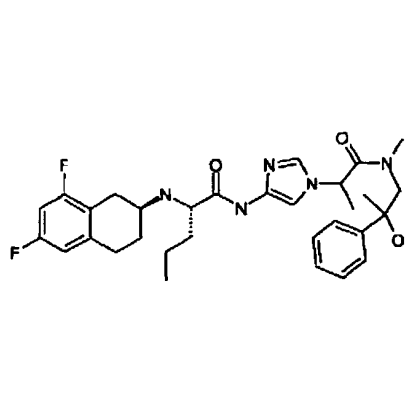
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | norvalinamide                                                                                                                                                          |
| 323 |   | M+1 = 465.19       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-({(1S)-2-[(2-methoxyethyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                            |
| 324 |  | M+1 = 514.25       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-methyl]amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

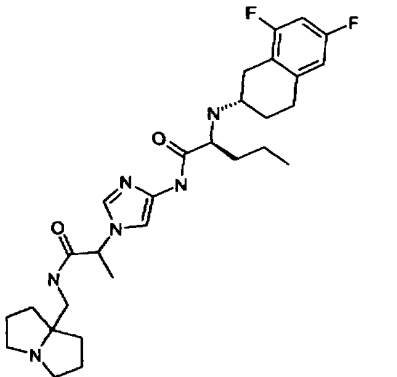
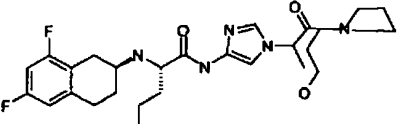
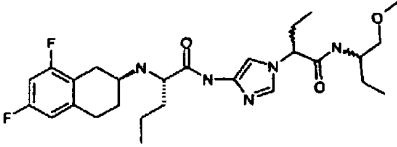
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 325 |    | M+1 = 503.14       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-(5-oxo-14-diazepan-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide                 |
| 326 |   | M+1 = 514.25       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]-amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 327 |  | M+1 = 508.34       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-[(1S)-2-[(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)amino]-1-methylethyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide        |

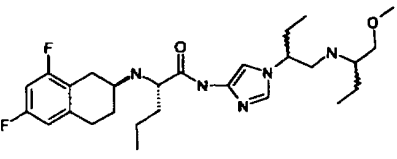
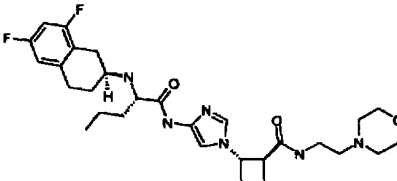
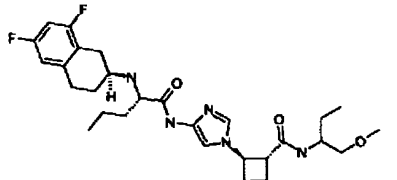
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    |                                                                                                                                                             |
| 328 |   | M+1 = 478.28       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-(1-((1S)-2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-1-methylethyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide      |
| 329 |  | M+1 = 478.22       | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-2-[(1S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl]amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

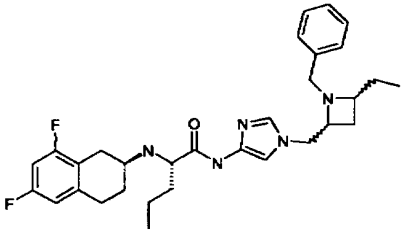
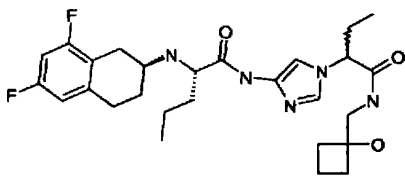
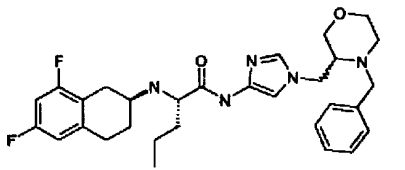
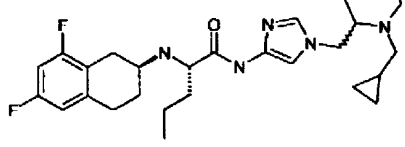
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 330 |   | M+1 = 514.14       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-methyl]amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 331 |  | M+1 = 633.67       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[1-(trifluoroacetyl)-piperidin-4-yl]amino}-methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide            |
| 332 |  | M+1 = 532.4        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({(1-hydroxycyclopentyl)methyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide        |

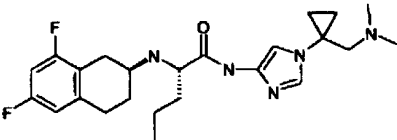
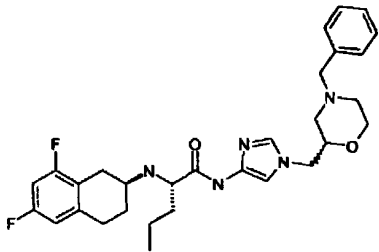
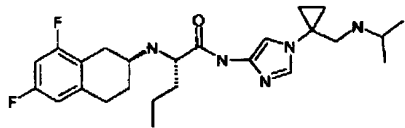
| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 333 |    | M+1 = 575.95       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[4-(2-methoxyethoxy)-piperidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide     |
| 334 |   | M+1 = 518.23       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide      |
| 335 |  | M+1 = 582.29       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-hydroxy-2-fenylpropyl)(methyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |

| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 336 |    | M+1 = 518.22       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]amino]-1-methyl-2-oxoethyl])-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide   |
| 337 |  | M+1 = 504.17       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]amino]-1-methyl-2-oxoethyl])-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide    |
| 338 |  | M+1 = 568.23       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-hydroxy-2-phenylpropyl)(methyl)amino]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |

| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 339 |    | M+1 = 543.21       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-methyl-2-oxo-2-[(tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-ylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |
| 340 |  | M+1 = 532.21       | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[2-(2-hydroxyethyl)-piperidin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide               |
| 341 |  | M+1 = 520.2        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[1-({[1-(methoxymethyl)-propyl]amino}-carbonyl)propyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide                    |

| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 342 |    | M+1 = 506.1        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-({[1-(methoxymethyl)propyl]amino)methyl}propyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide               |
| 343 |  | M+1 = 559.1        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S,2S)-2-[(2-morfolin-4-ylethyl)-amino]carbonyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide   |
| 344 |  | M+1 = 532.1        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1R,2R)-2-({[1-(methoxymethyl)propyl]amino)carbonyl}cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |

| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 345 |    | M+1 = 536.1        | N-{1-[(1-benzyl-4-ethylazetidin-2-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide                  |
| 346 |   | M+1 = 518.2        | N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-({[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]amino}carbonyl)propyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide |
| 347 |  | M+1 = 432          | N-{1-[(4-benzylmorpholin-3-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide                         |
| 348 |  | M+1 = 502          | N-(1-{[4-(cyclopropylmethyl)morpholin-3-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetra-                                              |

| Vb  | Structuur                                                                           | MS of NMR gegevens | IUPAC NAAM                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |                    | hydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide                                                                                                    |
| 349 |   | M+1 = 446.0        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-[(dimethylamino)methyl]cyclopropyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide  |
| 350 |  | M+1 = 538          | N-{1-[(4-benzylmorpholin-2-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide        |
| 351 |  | M+1 = 460.0        | N-2-[(2S)-6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-[(isopropylamino)methyl]cyclopropyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide |

Voorbeeld 352

De volgende verbindingen worden bereid onder toepassing van de boven beschreven procedures:

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-ethoxy-propyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;  
5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(2-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(3-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(4-methyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(4-tert-butyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
20 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;  
25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;  
(S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
(S)-2-[2-(3,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;  
30

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((S)-1-fenyl-ethylamino)-butyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

15 (S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-pyrazino[1,2-a]azepin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

20 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-([1,4]-dioxan-2-ylmethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-benzyl-amino-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-butoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[(4aS,8aS)-2-(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-isopropoxy-propyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(2-hydroxy-2-fenyl-ethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-1-yl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(benzyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-2-yl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 20 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(2-propoxy-ethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{2-[(2-methaansulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 30

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-tert-butoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

5 (S)-2-[(1-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-acetamide;

10 (S)-2-(Dicyclopropylmethyl-amino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[[((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethyl-amino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethyl-amino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 5 (S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propyl-amino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-2-methyl-propyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur {1-[2-(cyclohexylmethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl-amino)-pentaanzuur (1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-indan-1-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(S)-1-((1S,2R)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(R)-1-((1R,2S)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[1-(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(3-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(indan-2-ylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(1-methoxymethyl-propylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(4-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(2-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-((S)-1-p-tolyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
10 zuur {1-[3-(4-methoxy-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[3-(4-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1,1-dimethyl-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-  
dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-  
20 yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
25 zuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-  
4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
15 imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
20 zuur (1-{2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-  
4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
30 imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-{{{(2-Fluor-3-trifluormethyl-fenyl)methyl}-amino}-pentaanzuur  
{1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur {1-[1,1-dimethyl-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

10 (S)-2-(2-Trifluormethyl-benzylamino)-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-  
2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {(R)-1-[(R)-1-  
(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxy-  
20 methyl-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(2-  
25 ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-  
propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-(2-methyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
30 amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur [1-(3-benzylamino-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
10 zuur (1-{2-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[(2-hydroxy-butylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propyl-  
amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-pyridin-3-yl-acetamide;

20 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propyl-  
amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-(4-fluor-fenyl)-acetamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-(methyl-fenethyl-carbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-(indan-1-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur (1-{1-[2-(3-fluor-fenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-imidazol-  
4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-indan-1-yl-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
10 zuur {1-[2-(3-cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-carbamoyl]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[ethyl-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-  
20 4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
25 zuur (1-{1-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{2-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxo-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1-methyl-1-((3R,4S)-4-methylsulfanyl-tetrahydro-furan-3-  
ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
5 zuur {1-[2-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[2-(3-fluor-fenyl)-ethyl]-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
10 zuur (1-{1-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-methyl-N-fenethyl-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
15 zuur {1-[1-(3-methoxy-propylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
20 zuur (1-{1-[(2-cyano-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-ethyl-N-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-isobutyr-  
25 amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur {1-[1,1-dimethyl-2-(3-methyl-5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-  
pyrazin-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-  
5 hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
10 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl)-  
isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaan-  
zuur (1-{1-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-N-{1-[2-(3-Cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 propionamide;

(S)-N-(1-{2-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-  
oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-  
ylamino)-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
25 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
10 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-isobutyramide;  
en

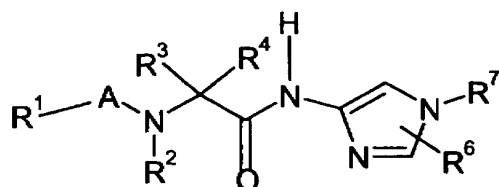
2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)-isobutyramide;

15 De hierin beschreven en geclaimde uitvinding dient niet te worden  
beperkt in reikwijdte door de hierin beschreven specifieke  
uitvoeringsvormen, aangezien deze uitvoeringsvormen bedoeld zijn als  
illustraties van verscheidene aspecten van de uitvinding. Equivalente  
uitvoeringsvormen, welke dan ook, worden beoogd binnen de reikwijdte  
20 van deze uitvinding te vallen. Inderdaad zullen verscheidene modificaties  
van de uitvinding naast die welke hierin getoond en beschreven zijn, uit  
de voorgaande beschrijving aan de vakman duidelijk worden. Dergelijke  
modificaties worden eveneens beoogd binnen de reikwijdte van de  
aanhangende conclusies te vallen.

25

# Conclusies

1. Een verbinding van Formule I



5

I

A òf afwezig is, òf gekozen is uit  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=S)-$  en  $SO_2$ ;

Z gekozen is uit  $-CH_2$ ,  $-CH(OH)$ ,  $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  $-CH-$   
 10  $(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$ ,  $-CH(NR^9R^{10})$ ,  $-CH(CH_2(OH))$ ,  $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl}))(OH)$  en  $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl}))(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH)$ ;

$R^1$  gekozen is uit  $-C_1-C_{20} \text{ alkyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkynyl}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ alkoxy}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenoxy}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ hydroxyalkyl}$ ,  $-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$ ,  $-C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl}$ ,  
 15  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $\text{benzo}(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ , (3-8 leden tellende)  $\text{heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{14} \text{ aryl}$  en (5-14 leden tellende)  $\text{heteroaryl}$ , waarin  $R^1$  optioneel gesubstitueerd is door  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval is onafhankelijk gekozen uit  $-OH$ , halo,  $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  
 20  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15} \text{ cycloalkyl}$ ,  $-C_4-C_{15} \text{ cycloalkenyl}$ ,  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $-(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ , (4-20 leden tellende)  $\text{heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryl}$ , (5-15 leden tellende)  $\text{heteroaryl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryloxy}$  en (5-15 leden tellende)  $\text{heteroaryloxy}$ ;

waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricyclo-  
 25 alkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en

1 0 3 2 5 5 2

heteroaryloxy van  $R^{1a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{1b}$ ;

waarin  $R^{1b}$  in elk geval is onafhankelijk gekozen uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkeenoxo, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxo, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

$R^2$  is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin  $R^2$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

of  $R^1$  en  $R^2$  tezamen met de A groep indien aanwezig en het stikstofatoom waaraan  $R^2$  is gebonden, of  $R^1$  en  $R^2$  tezamen met het stikstofatoom waaraan  $R^1$  en  $R^2$  zijn gebonden wanneer A afwezig is, optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

$R^3$  is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl elke optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

$R^4$  is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden zijn, optioneel een groep kunnen vormen, gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran, waarin de genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

10 R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl (5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin  
15 genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

20 R<sup>7</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl gesubstitueerd door -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> heterocycloalkyl), -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende)  
25 heteroaryloxy, waarin R<sup>7</sup> onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>;

of R<sup>7</sup> is -C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl,  
30 -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, benzo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl), -(5-15 leden tellende) heteroaryl,

-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy gesubstitueerd door ten minste één -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterobi- of heterotricycloalkyl, aryl, benzocycloalkyl, heteroaryl, aryloxy en  
5 heteroaryloxy optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit R<sup>7a</sup>; en waarin genoemde alkyl is gesubstitueerd door R<sup>7c</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,  
10 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryl-oxy van R<sup>7a</sup> elke optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7b</sup>;

20 waarin R<sup>7b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
25 -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

waarin R<sup>7c</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
30 -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tri-

cycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20)$  leden tellende) hetero-  
cycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15)$  leden tellende) heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy  
en  $-(5-15)$  leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkenoxy,  
cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
5 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{7c}$  elk  
optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes  
substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7b}$ ;

of  $R^6$  en  $R^7$  tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze  
respectievelijk gebonden zijn, optioneel een  $-(5-8)$  leden tellende) hetero-  
10 cycloalkyl ring, een  $-(5-8)$  leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een  
 $-(6-8)$  leden tellende) heteroaryl ring kunnen vormen, waarin genoemde  
heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel  
onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten  
onafhankelijk gekozen uit halo,  $-C_1-C_6$  alkyl, optioneel gesubstitueerd met  
15 van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met  
van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  hydroxyalkyl,  $-OH$ ,  $-(CH_2)_{nul-10}NR^9R^{10}$ ,  
 $-(CH_2)_{nul-10}C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$  en  $-C_3-C_{12}$  cycloalkyl;

$R^9$  en  $R^{10}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit  $H$ ,  $-OH$ ,  
 $-C_1-C_{12}$  alkyl,  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-C_1-C_{12}$   
20 alkoxyalkyl  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy,  
 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15}$   
cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of  
tricycloalkenyl,  $-(4-20)$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15)$   
leden tellende) heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy en  $-(5-15)$  leden tellende) hetero-  
25 aryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy,  
alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^9$  van  $R^{10}$   
elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes  
substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{10a}$ ;

waarin  $R^{10a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, 5 -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{10a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot 10 zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{10b}$ ;

waarin  $R^{10b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo; -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>- 15 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden 20 tellende) heterobi- of tricycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit: -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 25 alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

$R^{11}$  en  $R^{12}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 30 alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,

-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en  
5 waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met  
10 van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

15 2. De verbinding van conclusie 1, waarin R<sup>7</sup> is een -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(4-10 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl of -(5-15 leden tellende) heteroaryl gesubstitueerd door een -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl en waarin genoemde alkyl verder gesubstitueerd is door R<sup>7C</sup>, waarin R<sup>7C</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

20 3. De verbinding van conclusie 2, waarin R<sup>9</sup> is waterstof of methyl, R<sup>10</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl of -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, waarin genoemde alkyl of cycloalkyl van R<sup>10</sup> optioneel gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten gekozen uit R<sup>10a</sup> waarin R<sup>10a</sup> is gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
25 hydroxyalkyl;

of -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> is een -(4-6 leden tellende) heterocycloalkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot zes substituenten gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl.

4. De verbinding van conclusie 1, waarin  $R^7$  is een  $-C_1-C_8$  alkyl gesubstitueerd door een  $-C_4-C_8$  cycloalkyl;  $-(C_5-C_{20})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(4-8$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-(7-12$  leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl,  $-C_6-C_{14}$  aryl, benzo( $C_3-C_8$  cycloalkyl),  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryl, waarin  $R^7$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit  $R^{7a}$ , waarin  $R^{7a}$  is  $-NR^9R^{10}$ , halo,  $-C_1-C_4$  alkyl of  $-C_1-C_4$  hydroxyalkyl.

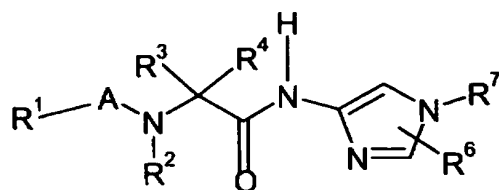
5. De verbinding van conclusie 4, waarin  $R^7$  is een  $-C_1-C_6$  alkyl gesubstitueerd door een  $-(4-8$  leden tellende) heterocycloalkyl of  $-C_6-C_{14}$  aryl, waarin  $R^7$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit  $R^{7a}$ , waarin  $R^{7a}$  is  $-NR^9R^{10}$ , halo,  $-OH$ ,  $-C_1-C_4$  alkyl of  $-C_1-C_4$  hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl optioneel gesubstitueerd is met van één tot zes halo.

15

6. De verbinding van conclusie 1, waarin A afwezig is en  $R^1$  is benzo( $C_5-C_6$  cycloalkyl) optioneel gesubstitueerd met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_6$  alkyl, halo en  $-OH$ ; of A is  $-Z-C(=O)-$ ; Z is  $-CH_2$ ,  $-CH(OH)$  of  $-CH(C_1-C_6$  alkyl) en  $R^1$  is  $-C_1-C_{10}$  alkyl,  $-C_6-C_{10}$  aryl of  $(6-10$  leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, aryl en heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  $-C_1-C_6$  alkyl, halo en  $-OH$ ;  $R^2$  is H of  $-C_1-C_6$  alkyl;  $R^3$  is H,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  of  $-C_1-C_6$  alkyl;  $R^4$  is H en  $R^6$  is H of  $-C_1-C_6$  alkyl.

25

7. Een verbinding van Formule I



I

waarin A òf afwezig is, òf gekozen is uit  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=S)-$  en  $SO_2$ ;

5 Z is gekozen uit  $-CH_2$ ,  $-CH(OH)$ ,  $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  $-CH(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$ ,  $-CH(NR^9R^{10})$ ,  $-CH(CH_2(OH))$ ,  $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))$  en  $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))$ ;

$R^1$  is gekozen uit  $-C_1-C_{20} \text{ alkyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkynyl}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ alkoxy}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenoxy}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ hydroxyalkyl}$ ,  $-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
10  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$ ,  $-C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl}$ ,  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $\text{benzo}(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ ,  $-(3-8 \text{ leden tellende}) \text{ heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{14} \text{ aryl}$  en  $-(5-14 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryl}$ , waarin  $R^1$  optioneel gesubstitueerd is door  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ , halo,  
15  $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15} \text{ cycloalkyl}$ ,  $-C_4-C_{15} \text{ cycloalkenyl}$ ,  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $-(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ ,  $-(4-20 \text{ leden tellende}) \text{ heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryl}$ ,  $-(5-15 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryloxy}$  en  $-(5-15 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryloxy}$ ;

20 waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{1a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{1b}$ ;

waarin  $R^{1b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ ,  $-C_1-C_{12}$   
25  $\text{alkyl}$ ,  $-C_2-C_{12} \text{ alkenyl}$ ,  $-C_2-C_{12} \text{ alkynyl}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-C_1-C_{12} \text{ alkoxyalkyl}$ ,  $-C_1-C_{12} \text{ hydroxyalkyl}$ ,  $-C_2-C_6 \text{ alkenoxy}$ ,  $-C_2-C_6 \text{ alkynoxy}$ , halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,

-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
5 leden tellende) heteroaryloxy;

R<sup>2</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en  
C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin R<sup>2</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is  
met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl  
optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy  
10 optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met de A groep wanneer aanwezig en het  
stikstofatoom waaraan R<sup>2</sup> is gebonden, of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met het  
stikstofatoom waaraan R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> zijn gebonden wanneer A afwezig is,  
optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

15 R<sup>3</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl en (3-8 leden tellende)  
heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin  
genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl  
aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van  
20 één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo,  
-OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en -(3-8 leden tellende)  
heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder  
gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

25 of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze gebonden  
zijn, optioneel een groep kunnen vormen, gekozen uit cyclopropyl,  
cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino,  
tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran, waarin de genoemde door R<sup>3</sup> en  
R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie  
30 substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, die optioneel

gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl -(5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, die optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7</sup> elk onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7a</sup> of elk onafhankelijk optioneel gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7d</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl

heteroaryl, aryloxy, en heteroaryloxy van  $R^{7a}$  elk onafhankelijk gesubstitueerd zijn door  $R^{7b}$ ;

waarin  $R^{7d}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit:  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl, ;waarin genoemde alkenyl, alkynyl, hydroxyalkyl, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, van  $R^{7d}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7b}$ ;

waarin  $R^{7b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-C_2-C_{12}$  alkenyl,  $-C_2-C_{12}$  alkynyl,  $-C_1-C_6$  alkoxy,  $-C_1-C_{12}$  alkoxyalkyl  $-C_1-C_{12}$  hydroxyalkyl,  $-C_2-C_6$  alkenoxy,  $-C_2-C_6$  alkynoxy, halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{15}$  aryl,  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryl,  $-C_6-C_{15}$  aryloxy en  $-(5-15$  leden tellende) heteroaryloxy;

of  $R^6$  en  $R^7$  kunnen tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze respectievelijk gebonden zijn optioneel een (5-8 leden tellende) heterocycloalkyl ring, een (5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een (6-8 leden tellende) heteroaryl ring vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo,  $-C_1-C_6$  alkyl, optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-C_1-C_6$  hydroxyalkyl,  $-OH$ ,  $-(CH_2)_{nul-10}NR^9R^{10}$ ,  $-(CH_2)_{nul-10}C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{10}$  en  $-C_3-C_{12}$  cycloalkyl;

$R^9$  en  $R^{10}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit  $-H$ ,  $-C(=O)R^{13}$  of  $-C_1-C_{20}$  alkyl, waarin ten minste één van  $R^9$  en  $R^{10}$  zijn

-C(=O)R<sup>13</sup> of -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, en waarin elke -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl is gesubstitueerd met R<sup>10a</sup> ;

waarin R<sup>10a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup> ;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkyl, (5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> en  
5 R<sup>12</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> elk  
10 optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl;

R<sup>13</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit alkyl gesubstitueerd  
15 door -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxy, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, hetero-  
20 cycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>13</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -OH, -CN en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl;

n in elk geval een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1  
25 en 2;  
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

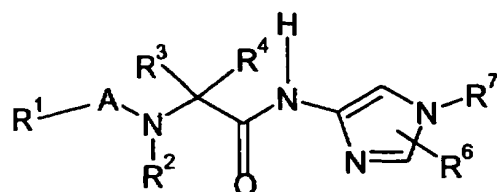
8. De verbinding van conclusie 7, waarin R<sup>7</sup> is een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl gesubstitueerd door R<sup>7a</sup>; R<sup>7a</sup> is -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>9</sup> is H of methyl; R<sup>10</sup> is een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>  
30 alkyl; R<sup>10a</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(4-8 leden tellende)

heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl of -(5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>; waarin R<sup>10b</sup> is halo, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl van R<sup>10b</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot zes halo.

9. De verbinding van conclusie 7, waarin R<sup>7</sup> is een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl gesubstitueerd door R<sup>7a</sup>; R<sup>7a</sup> is -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; R<sup>9</sup> is H of methyl; R<sup>10</sup> is een -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl; R<sup>10a</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -(4-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl of -(5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>; waarin R<sup>10b</sup> is halo, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl of -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, waarin genoemde alkyl of hydroxyalkyl van R<sup>10b</sup> optioneel gesubstitueerd is door één tot zes halo.

10 De verbinding van conclusie 7, waarin A afwezig is en R<sup>1</sup> is benzo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl) optioneel gesubstitueerd met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo en OH; of A is -Z-C(=O)-; Z is -CH<sub>2</sub>, -CH(OH) of -CH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl) en R<sup>1</sup> is -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl of (6-10 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, aryl en heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halo en OH; R<sup>2</sup> is H of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>3</sup> is H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>4</sup> is H en R<sup>6</sup> is H of -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl.

11. Een verbinding van Formule I



I

waarin A òf afwezig is, òf gekozen is uit  $-C(=O)-$ ,  $-N(R^9)-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=O)-$ ,  $-Z-C(=S)-$  en  $SO_2$ ;

5 Z is gekozen uit  $-CH_2$ ,  $-CH(OH)$ ,  $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ ,  $-CH(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$ ,  $-CH(NR^9R^{10})$ ,  $-CH(CH_2(OH))$ ,  $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))$  en  $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4\text{alkyl})(OH))$ ;

$R^1$  is gekozen uit  $-C_1-C_{20} \text{ alkyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenyl}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkynyl}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ alkoxy}$ ,  $-C_2-C_{20} \text{ alkenoxy}$ ,  $-C_1-C_{20} \text{ hydroxyalkyl}$ ,  $-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$ ,  
10  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$ ,  $\text{benzo}(C_3-C_8 \text{ heterocycloalkyl})$ ,  $-C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl}$ ,  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $\text{benzo}(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $-(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ ,  $-(3-8 \text{ leden tellende}) \text{ heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{14} \text{ aryl}$  en  $-(5-14 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryl}$ , waarin  $R^1$  optioneel gesubstitueerd is door  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ , halo,  
15  $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)R^{11}$ ,  $-C(=O)OR^{12}$ ,  $-SO_2-NR^9R^{10}$ ,  $-S(O)_n-R^{11}$ ,  $-C_3-C_{15} \text{ cycloalkyl}$ ,  $-C_4-C_{15} \text{ cycloalkenyl}$ ,  $-(C_5-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkyl}$ ,  $-(C_7-C_{11}) \text{ bi- of tricycloalkenyl}$ ,  $-(4-20 \text{ leden tellende}) \text{ heterocycloalkyl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryl}$ ,  $-(5-15 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryl}$ ,  $-C_6-C_{15} \text{ aryloxy}$  en  $-(5-15 \text{ leden tellende}) \text{ heteroaryloxy}$ ,

20 waarin genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{1a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{1b}$ ;

waarin  $R^{1b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-OH$ ,  $-C_1-C_{12}$   
25  $\text{alkyl}$ ,  $-C_2-C_{12} \text{ alkenyl}$ ,  $-C_2-C_{12} \text{ alkynyl}$ ,  $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ ,  $-C_1-C_{12} \text{ alkoxyalkyl}$ ,  $-C_1-C_{12} \text{ hydroxyalkyl}$ ,  $-C_2-C_6 \text{ alkenoxy}$ ,  $-C_2-C_6 \text{ alkynoxy}$ , halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,

-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
5 leden tellende) heteroaryloxy;

R<sup>2</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en  
-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin R<sup>2</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is  
met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl  
optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy  
10 optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met de A groep wanneer aanwezig en het  
stikstofatoom waaraan R<sup>2</sup> is gebonden, of R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> tezamen met het  
stikstofatoom waaraan R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> zijn gebonden wanneer A afwezig is,  
optioneel een vier tot acht leden tellende ring kunnen vormen;

15 R<sup>3</sup> is gekozen uit -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl,  
waarin genoemde aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk  
gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk  
gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl  
-C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin  
20 genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen  
zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze zijn  
gebonden optioneel een groep kunnen vormen, gekozen uit cyclopropyl,  
25 cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino,  
tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran, waarin genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup>  
gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie  
substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optioneel  
gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel  
30 gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl (5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, -(7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en -(5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7a</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>)bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en

heteroaryloxy van  $R^{7a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{7b}$ ;

waarin  $R^{7b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl  
5 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
10 leden tellende) heteroaryloxy;

of  $R^6$  en  $R^7$  kunnen, tezamen met de koolstof- en stikstofatomen waaraan ze respectievelijk gebonden zijn, optioneel een (5-8 leden tellende) heterocycloalkyl ring, een (5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl ring of een (6-8 leden tellende) heteroaryl ring vormen, waarin genoemde  
15 heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
20 -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl;

$R^9$  en  $R^{10}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>  
25 cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
30 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^9$  van  $R^{10}$

elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{10a}$ ;

waarin  $R^{10a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>,  
5 -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin  
10 genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van  $R^{10a}$  elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  $R^{10b}$ ;

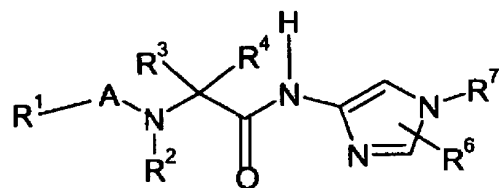
waarin  $R^{10b}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo; -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
15 alkoxyalkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>  
20 aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -(5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkyl, -(5-18 leden tellende) heterobi- of tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin  
25 genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
30 -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

waarin  $R^{11}$  en  $R^{12}$  in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H,  $-C_1-C_8$  alkyl,  $-C_3-C_8$  cycloalkyl,  $-C_4-C_8$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(3-8$  leden tellende) heterocycloalkyl,  $-C_6-C_{10}$  aryl en  $-(5-14$  leden tellende) heteroaryl, waarin  
 5 genoemde alkyl van  $R^{11}$  optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit  $-OH$ ,  $-CN$  en  $-C_3-C_8$  cycloalkyl, en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van  $R^{11}$  elk  
 10 optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo,  $-C_1-C_8$  alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen,  $-OH$ ,  $-CN$  en  $-C_3-C_8$  cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1  
 15 en 2;  
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

12. Een verbinding van Formule I



20

waarin A afwezig is;

$R^1$  is  $-C_1-C_{20}$  alkyl; waarin  $R^1$  onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit  $R^{1a}$ ;

waarin  $R^{1a}$  in elk geval onafhankelijk gekozen is uit  $-C_1-C_6$  alkoxy,  
 25  $-CN$ ,  $-C_3-C_{15}$  cycloalkyl,  $-C_4-C_{15}$  cycloalkenyl,  $-(C_5-C_{11})$  bi- of tricycloalkyl,  $-(C_7-C_{11})$  bi- of tricycloalkenyl,  $-(4-20$  leden tellende) heterocycloalkyl,

-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en  
5 heteroaryloxy van R<sup>1a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>1b</sup>;

waarin R<sup>1b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
10 -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

15 R<sup>2</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl en -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, waarin R<sup>2</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -OH;

20 R<sup>3</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkenyl en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl aryl of heteroaryl elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van  
25 één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, halo, -OH, -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl -C(=O)OR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> en (3-8 leden tellende) heterocycloalkyl waarin genoemde alkyl, alkoxy, en heterocycloalkyl verder gesubstitueerd kunnen zijn door één tot zes halo;

R<sup>4</sup> is H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of halo;

of R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> tezamen met het koolstofatoom waaraan ze zijn gebonden optioneel een groep kunnen vormen, gekozen uit cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl en perhydro-2H-pyran, waarin genoemde door R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> gevormde groep optioneel gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo, -OH, -CN en allyl;

R<sup>6</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyleen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, halo, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl (5-10 leden tellende) heteroaryl en -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl, waarin genoemde alkyl, alkyleen en alkoxy van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo en -CN, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl en aryl van R<sup>6</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met van één tot drie halo atomen, halo en -CN;

R<sup>7</sup> is gekozen uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>) bi- of tricycloalkenyl, (3-12 leden tellende) heterocycloalkyl, (-7-20 leden tellende) heterobi- of heterotricycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aryl en (5-15 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>7</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7a</sup>;

waarin R<sup>7a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl,

-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
-C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
5 -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
leden tellende) heteroaryloxy; waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl,  
alkoxy, alkenoxy, alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi-  
of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en  
heteroaryloxy van R<sup>7a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met  
10 van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>7b</sup>;

waarin R<sup>7b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkoxyalkyl  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>,  
-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>,  
15 -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl,  
-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl,  
-C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15  
leden tellende) heteroaryloxy;

of R<sup>6</sup> en R<sup>7</sup> kunnen tezamen met de koolstof- en stikstofatomen  
20 waaraan ze respectievelijk gebonden zijn optioneel een -(5-8 leden  
tellende) heterocycloalkyl ring, een -(5-8 leden tellende) heterocycloalkenyl  
ring of een -(6-8 leden tellende) heteroaryl ring vormen, waarin genoemde  
heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl en heteroaryl ringen elk optioneel  
onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten  
25 onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, optioneel gesubstitueerd met  
van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy optioneel gesubstitueerd met  
van één tot drie halo atomen, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>nul-10</sub>C(=O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> en -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl;

R<sup>9</sup> en R<sup>10</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -OH,  
30 -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>

alkoxyalkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy,  
-C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>  
cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of  
tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15  
5 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende)  
heteroaryloxy, waarin genoemde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkenoxy,  
alkynoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,  
heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy van R<sup>9</sup> van R<sup>10</sup>  
elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes  
10 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10a</sup>;

waarin R<sup>10a</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, Halo,  
-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>,  
-C(=O)OR<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>  
cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl,  
15 -(4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende)  
heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy; waarin  
genoemde alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of  
tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en  
heteroaryloxy van R<sup>10a</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met  
20 van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep R<sup>10b</sup>;

waarin R<sup>10b</sup> in elk geval onafhankelijk gekozen is uit -OH, halo;  
-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>  
alkoxyalkyl -C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, halo,  
-CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>-  
25 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>11</sup>, -C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of  
tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(4-20 leden tellende) hetero-  
cycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryl, -(5-15 leden tellende) heteroaryl, -C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> aryloxy  
en -(5-15 leden tellende) heteroaryloxy;

of NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> een (4-20 leden tellende) heterocycloalkyl, (5-18 leden  
30 tellende) heterobi- of tricycloalkyl (5-18 leden tellende) heterobi- of

tricycloalkenyl, of -(5-15 leden tellende) heteroaryl kan vormen, waarin genoemde heterocycloalkyl, heterobi- of tricycloalkyl, heterobi- of tricycloalkenyl of heteroaryl optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot zes substituenten onafhankelijk gekozen uit -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, 5 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenoxy, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynoxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxyalkenyl, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> hydroxy-alkynyl, halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>11</sup>, -C(=O)OR<sup>11</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> en -S(O)<sub>n</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> en R<sup>12</sup> in elk geval elk onafhankelijk gekozen zijn uit H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 10 alkyl, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkenyl, -(C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkyl, -(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 leden tellende) heterocycloalkyl, -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aryl en -(5-14 leden tellende) heteroaryl, waarin genoemde alkyl van R<sup>11</sup> optioneel onafhankelijk gesubstitueerd is met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit -OH, -CN and -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, 15 en waarin elk waterstofatoom van genoemde alkyl optioneel onafhankelijk vervangen is door een halo atoom, en waarin genoemde cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R<sup>11</sup> elk optioneel onafhankelijk gesubstitueerd zijn met van één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit halo, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl optioneel gesubstitueerd met 20 van één tot drie halo atomen, -OH, -CN and -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl; en

n in elk geval een geheel getal onafhankelijk gekozen uit nul, 1 en 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan.

25 13. Een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-ethoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-pyrazino[1,2-a]azepin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-  
([1,4]dioxan-2-ylmethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-  
methoxy-1-methyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-oxo-  
piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-  
benzylamino-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-  
10 butoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((1R,2S)-  
2-hydroxymethyl-cyclohexylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[(4aS,8aS)-2-  
(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-  
isopropoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-  
(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4,5,6-  
20 tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-  
hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-1-  
ylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(benzyl-  
methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-2-  
ylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4-  
30 dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-propoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(methylpyridin-4-ylmethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{2-[(2-methaansulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-tert-butoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methyl-20 benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-tert-butyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-30 piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-  
5 [((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

10 (S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
20 imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
25 pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;
- 5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-  
cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-  
15 ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-1,1-  
dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-2-methyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-  
1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(cyclohexylmethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-  
cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[3-((S)-1-fenyl-ethylamino)-butyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(Dicyclopropylmethyl-amino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(1-  
10 hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-  
15 (1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-  
20 (1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[(1-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-  
25 dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(3-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(2-hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(2-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-propyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(indan-2-ylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(1-methoxymethyl-propylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(4-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
20 amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(2-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-((S)-1-p-tolyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[3-(4-methoxy-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(4-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-methyl-1-(methyl-fenethyl-carbamoyl)-ethyl]-1H-  
15 imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-1-methyl-  
ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur {1-[1-(indan-1-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[2-(3-fluor-fenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(3-cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
30 imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur (1-{1-[ethyl-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-  
15 2-oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-methyl-1-((3R,4S)-4-methylsulfanyl-tetrahydro-furan-3-  
ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur {1-[2-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-  
1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-  
ethylcarbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-(3-methoxy-propylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-  
30 carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2-cyano-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-(3-methyl-5,6-dihydro-8H-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-indan-1-yl-isobutyramide;

15 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-  
hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
20 imidazol-4-yl}-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-methyl-N-fenethyl-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-ethyl-N-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-  
25 isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-  
hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
30 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl)-  
isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
5 dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide;

(S)-N-{1-[2-(3-Cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionamide;

10 (S)-N-(1-{2-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-  
oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-  
ylamino)-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-  
15 isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
25 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-  
isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
30 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-methyl-  
oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[1-(4-  
trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-  
10 pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-  
15 dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(2-  
ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1,1-dimethyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-  
30 ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-methyl-1-(2-methyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[1-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-  
1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-  
15 ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur (1-{2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1-methyl-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(3-benzylamino-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenyl-ethylamino)-  
propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

10 (S)-2-(2-Trifluormethyl-benzylamino)-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-  
2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[[2-(2-Fluor-3-trifluormethyl-fenyl)methyl]-amino]-pentaanzuur  
{1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;

15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-  
pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-acetamide

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-  
dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-  
acetamide

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-  
(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-  
acetamide

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-indan-1-yl-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;

25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(S)-1-  
((1S,2R)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(R)-1-  
((1R,2S)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[1-(4-fluor-  
30 fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {(R)-1-[(R)-1-(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-(4-fluor-fenyl)-acetamide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-pyridin-3-yl-acetamide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(2-hydroxy-butylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide; (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-ethoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-fluor-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-methoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(4-tert-butyl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 20 (S)-2-[2-(3,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((S)-1-fenyl-ethylamino)-butyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 30 amide;

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-[2-(2,4-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-pyrazino[1,2-a]azepin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-([1,4]dioxan-2-ylmethyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-1-methyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-oxo-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-benzylamino-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- 20 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-butoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[(4aS,8aS)-2-(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(3-isopropoxy-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[2-(octahydro-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(2-hydroxy-2-fenyl-ethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

5 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-1-yl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(benzyl-methyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

10 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(indan-2-yl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(2-propoxy-ethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

15 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-benzyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

20 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur (1-[2-[(2-methaansulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(2-tert-butoxy-ethyl-amino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[(1-Hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

30 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-fenyl-acetamide;

(S)-2-(Dicyclopropylmethyl-amino)-pentaanzuur [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-((2S,6R)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[[((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(1-hydroxymethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(5,7-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-{1-[(2,2-  
5 dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-  
(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-  
acetamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
10 pentaanzuur {1-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {1-[1-(4-  
trifluormethyl-fenyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(2-methoxy-2-methyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-  
15 1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur {1-[2-(cyclohexylmethyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-  
1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (1-indan-1-yl-  
25 1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(S)-1-  
(1S,2R)-2-hydroxy-indan-1-yl]-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [(R)-1-  
30 ((1R,2S)-2-hydroxy-indan-1-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {1-[1-(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(3-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-hydroxy-2-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(indan-2-ylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(1-methoxymethyl-propylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(4-chloor-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[3-(2-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(2-methoxy-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur (1-{3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-((S)-1-p-tolyl-ethylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(4-methoxy-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
15 amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[3-(4-methyl-benzylamino)-propyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1,1-dimethyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{1,1-  
dimethyl-2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-imidazol-4-  
yl)-amide;

25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
30 imidazol-4-yl)-amide;

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- 5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(R)-1-cyclohexyl-ethylamino)-methyl]-cyclobutyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-piperidin-1-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur [1-(1-morfolin-4-ylmethyl-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-  
15 amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)methyl]-  
cyclobutyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
20 pentaanzuur (1-{2-[(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- 25 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-amino]-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-amino]-1-methyl-ethyl}-  
30 1H-imidazol-4-yl)-amide;

- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1,1-dimethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur (1-{1-[(1-hydroxy-cyclohexylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-{{{2-Fluor-3-trifluormethyl-fenyl)methyl}-amino}-pentaanzuur  
{1-[2-((2R,6S)-2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;
- 10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-((S)-2,2,2-trifluor-1-fenyl-ethylamino)-  
propyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-3-((R)-1-fenyl-ethylamino)-propyl]-1H-  
15 imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(2-Trifluormethyl-benzylamino)-pentaanzuur {1-[2-((2R,6S)-  
2,6-dimethyl-morfolin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-carbamoyl]-  
20 ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {(R)-1-[(R)-1-  
(4-fluor-fenyl)-2-hydroxy-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;
- 25 (S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [1-(2-  
hydroxymethyl-fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;
- (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-  
4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(2-ethoxy-ethylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide;

(S)-2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenyl-acetamide;

5 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[1-methyl-1-(2-methyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {1-[1-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur [1-(3-benzylamino-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(2,2-dimethyl-propylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

20 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur {(S)-1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1-fenyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-pentaanzuur (1-{2-[(2-hydroxy-butylamino)-methyl]-fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-pyridin-3-yl-acetamide;

2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-{1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-(4-fluor-fenyl)-acetamide;

30

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-methyl-1-(methyl-fenethyl-carbamoyl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur {1-[1-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-ylcarbamoyl)-1-methyl-  
ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-(indan-1-ylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-imidazol-4-  
yl}-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[2-(3-fluor-fenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
15 imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-indan-1-yl-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(3-cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
20 imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
25 pentaanzuur (1-{1-[ethyl-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 pentaanzuur (1-{1-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{2-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-methyl-1-((3R,4S)-4-methylsulfanyl-tetrahydro-furan-3-ylcarbamoyl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[2-(4-acetyl-[1,4]diazepan-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-  
15 1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[2-(3-fluor-fenyl)-ethyl]-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-  
20 ethylcarbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-methyl-N-fenethyl-isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1-(3-methoxy-propylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl]-1H-  
25 imidazol-4-yl}-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-[(2-cyano-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-ethyl}-1H-  
imidazol-4-yl)-amide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
5 propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-ethyl-N-(2-pyrazol-1-yl-ethyl)-  
isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur {1-[1,1-dimethyl-2-(3-methyl-5,6-dihydro-8H-  
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl)-2-oxo-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;  
10 (S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
pentaanzuur (1-{1-methyl-1-[methyl-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-  
carbamoyl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[2-(4-  
hydroxymethyl-4-methyl-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
15 imidazol-4-yl}-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(4-methyl-benzyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(1,3-dihydro-isobenzofuran-5-yl)-  
20 isobutyramide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-N-{1-[1,1-  
dimethyl-2-oxo-2-(2-fenyl-pyrrolidin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-  
propionamide;

(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
25 pentaanzuur (1-{1-[(2-diethylamino-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methyl-  
ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

(S)-N-{1-[2-(3-Cyano-piperidin-1-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl]-1H-  
imidazol-4-yl}-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-  
propionamide;

(S)-N-(1-{2-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionamide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((1R,2S)-2-hydroxymethyl-cyclohexyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-methoxy-propyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-imidazol-1-yl-propyl)-isobutyramide;

2-{4-[(S)-2-(6,8-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-N-(3-morfolin-4-yl-propyl)-isobutyramide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]amino)-1,1-dimethylethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]-N-{1-[1-(piperidin-1-ylmethyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]-N-[1-(1-[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

5 N-2-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]-N-[1-(1-[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1-[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1,1-dimethyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2-hydroxybutyl)amino]methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

tert-butyl 3-{[4-({N-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalyl}amino)-1H-imidazol-1-yl]methyl}azetidine-1-carboxylaat;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{[1-(2,2-dimethylpropyl)azetidin-3-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

25 2-[4-({(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl}amino)-1H-imidazol-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)-2-methylpropanamide;

30 N-(2-chlorobenzyl)-2-[4-({(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl}amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide;

2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-methylpropanamide;

5 N-[(1R)-1-cyclohexylethyl]-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide;

(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-(3-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide;

10 2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(2-methylcyclohexyl)propanamide;

(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-(2-methylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide;

15 (2S)-N-(1-{2-[(1R, 4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetamide;

20 2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanamide;

(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-fenylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide;

25 N-(3,4-difluorobenzyl)-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide;

(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-fenylacetamide;

2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-N-(2,2-dimethylpropyl)-2-methylpropanamide;

N-cyclohexyl-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide;

2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(2-methylbenzyl)propanamide;

(2S)-N-(1-{2-[(1S5R)-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetamide;

N-(2,4-difluorobenzyl)-2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methylpropanamide;

(2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-pyridin-4-ylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-2-fenylacetamide;

2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(4-methylcyclohexyl)propanamide;

2-[4-(((2S)-2-[(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)amino]-2-fenylacetyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]-2-methyl-N-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propanamide;

N-2-(6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-N-(1-{1,1-dimethyl-2-[(2-methylbenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-O-methyl-L-serinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{[1-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidin-2-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[[1-(2,2-dimethylpropanoyl)pyrrolidin-2-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

5 (2S)-2-[[[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]amino}-N-{1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxopiperidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}]pentanamide

(2S)-N-[1-(1-benzyl-2-oxopiperidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-2-[[[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]amino}]pentanamide

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[[[(2S)-1-(2,2-dimethylpropyl)azetidin-2-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(((2S)-1-[(2S)-2-hydroxybutyl]azetidin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

15 tert-butyl 3-[[4-((N-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalyl)amino)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-hydroxyazetidine-1-carboxylaar

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-[[1-(2,2-dimethylpropyl)-3-hydroxyazetidin-3-yl]methyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

20 N-{1-[(3S,4R)-1-benzyl-4-{2-[(2,2-dimethylpropyl)amino]ethyl}pyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[[[(2,2-dimethylpropyl)amino]methyl]-45-difluorfenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-{1-[2-[[3-[acetyl(methyl)amino]pyrrolidin-1-yl]methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-{1-[2-(((1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclopentyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(4-acetyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-  
5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-ethylpiperidin-3-yl)methyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-  
10 norvalinamide;

N-{1-[2-(((3R)-1-acetylpyrrolidin-3-yl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(morpholin-4-yl)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-morpholin-4-ylethyl)amino)methyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)ethyl)amino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(bicyclo[1.1.1]pent-1-ylamino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-((2-propoxyethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-isobutyrylpiperidin-3-yl)methyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-

5 norvalinamide;

N-{1-[2-(((1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclohexyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-

10 norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-[1-(2-((2,4-difluorobenzyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(2-fluorfenoxy)ethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-{1-[2-((2-(diethylamino)ethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-

25 norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-((2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl)amino)methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({1-(hydroxymethyl)pentyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({(2-isopropoxyethyl)amino)methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({(1R)-1-(hydroxymethyl)propyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

10 N-{1-[2-({1-(4-chlorobenzyl)-2-hydroxyethyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({(1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)methyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({(1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)methyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

20 N-{1-[2-({(1-tert-butyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({(2-methoxyethyl)amino)methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({(2-ethoxyethyl)amino)methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({(2-(diisopropylamino)ethyl)amino)methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2,2-dimethylpropyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S)-1-methyl-2-(methylamino)-2-oxoethyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methyl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2-fenoxyethyl)amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S,2S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylbutyl]amino}methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-{1-[2-({[2-(acetylamino)ethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[2-(dimethylamino)ethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-{1-[2-({[(1R)-1-benzyl-2-hydroxyethyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({[2-methylcyclohexyl]amino)methyl}phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-{1-[2-({[3-(benzyloxy)-2-hydroxypropyl]amino)methyl}phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({[2-hydroxy-3-fenoxypentyl]amino)methyl}phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(tert-butylamino)methyl]phenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N~2~[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((5-methylisoxazol-3-yl)methyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[[(((2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(2-[butyl(methyl)amino]ethyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-(1-{2-[(2-[butyl(methyl)amino]ethyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(prop-2-yn-1-ylamino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((3-ethylisoxazol-5-yl)methyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

20 N-{1-[2-([(2-(diethylamino)ethyl)(methyl)amino)methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-[1-(2-[(2-tert-butoxyethyl)amino]methyl)fenyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[[(((2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-([(1-(2,2-dimethylpropanoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({1-(hydroxymethyl)butyl}amino)methyl}fenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl}amino)methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-[1-(2-({(1R)-1-cyclohexylethyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1,1-dimethyl-2-oxo-2-(3-fenylpyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-({(5-methyl-2-furyl)methyl}amino)-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({1-(methoxymethyl)propyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({1-(methoxymethyl)propyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(3,4-difluorobenzyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-fluorobenzyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-({2-(2-furyl)ethyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[benzyl(ethyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-{methyl[2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-[1-(2-{{{(1S)-1-cyclohexylethyl}amino}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-(1-{2-[(2,4-difluorobenzyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1,1-dimethyl-2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{{(4-hydroxytetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl}amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-ethoxypropyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-isopropoxyethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-isopropoxyethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-[1-(2-[(1R)-1-cyclohexylethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-isopropoxypropyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2-methylthio)ethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methoxyethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-({1-[(2S)-2-hydroxybutyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{[1-(2,2-dimethylpropyl)-3-hydroxypiperidin-3-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-({1-[(2S)-2-hydroxybutyl]pyrrolidin-2-yl)methyl}-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1,3-dimethylpyrrolidin-3-yl)methyl)amino)methyl]-4,5-difluorfenyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-(1-{2-[(2-[butyl(methyl)amino]ethyl)amino)methyl]-4,5-difluorfenyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{(1S)-2-[(3-methoxypropyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-(((1-hydroxycyclohexyl)methyl)amino)carbonyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

15 N-[1-(2-[(3,4-difluorobenzyl)amino]carbonyl)cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-methylbenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-oxo-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(3,4-difluorobenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-[1-(2-[(1S)-1-cyclohexylethyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(4-fluorobenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{2-(2-furyl)ethyl}amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-(1-{2-[(24-difluorobenzyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

10 N-[1-(2-[(1R)-1-cyclohexylethyl]amino)-2-oxoethyl]-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-oxo-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]amino)ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-(1-{2-[benzyl(ethyl)amino]-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(((2S)-1-[(2S)-2-hydroxypropyl]azetidin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-[(1-(trifluoroacetyl)pyrrolidin-3-yl]amino)methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-[(1-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidin-3-yl]amino)methyl]fenyl]-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(3-methoxypropyl)amino]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{[4-(trifluoroacetyl)piperazin-1-yl]methyl}fenyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{(1S)-2-[(2-methoxyethyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-(5-oxo-14-diazepan-1-yl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[2-(1H-pyrazol-4-yl)ethyl]amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{(1S)-2-[(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{(1S)-2-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-2-[(1S)-2-methoxy-1-methylethyl]amino]-1-methylethyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S)-1-methyl-2-{methyl[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]amino}ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[2-({1-(trifluoroacetyl)piperidin-4-yl}amino)methyl]fenyl}-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{1-hydroxycyclopentyl)methyl}amino}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[4-(2-methoxyethoxy)piperidin-1-yl]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{1-hydroxycyclobutyl)methyl}amino}-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-hydroxy-2-fenylpropyl)(methyl)amino]-1,1-dimethyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{1-hydroxycyclopentyl)methyl}amino}-1-methyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-[1-(2-{{1-hydroxycyclobutyl)methyl}amino}-1-methyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-4-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[(2-hydroxy-2-fenylpropyl)(methyl)amino]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-methyl-2-oxo-2-[(tetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-yl)methyl]amino}ethyl)-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{2-[2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

5 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-({[1-(methoxymethyl)propyl]amino}carbonyl)propyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-({[1-(methoxymethyl)propyl]amino}methyl)propyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

10 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1S,2S)-2-{{{2-morfolin-4-ylethyl}amino}carbonyl}cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

15 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[(1R,2R)-2-{{{1-(methoxymethyl)propyl}amino}carbonyl}cyclobutyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-{1-[(1-benzyl-4-ethylazetidin-2-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

20 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-{1-[1-({[(1-hydroxycyclobutyl)methyl]amino}carbonyl)propyl]-1H-imidazol-4-yl}-L-norvalinamide;

N-{1-[(4-benzylmorfolin-3-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

N-(1-{[4-(cyclopropylmethyl)morfolin-3-yl]methyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

25 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-[(dimethylamino)methyl]cyclopropyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

N-{1-[(4-benzylmorfolin-2-yl)methyl]-1H-imidazol-4-yl}-N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-L-norvalinamide;

30 N-2-[(2S)-6,8-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl]-N-(1-{1-[(isopropylamino)methyl]cyclopropyl}-1H-imidazol-4-yl)-L-norvalinamide;

en farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

14. Een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit de ziekte van  
5 Alzheimer, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid  
angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis,  
beroerte, meervoudige sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve  
verslechtering en Down's Syndroom in een zoogdier, omvattende een  
hoeveelheid van de verbinding volgens conclusie 1 die effectief is in het  
10 remmen van A $\beta$ -peptide productie of het behandelen van zo'n ziekte of  
conditie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

15. Een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit de ziekte van  
15 Alzheimer, erfelijke cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid  
angiopathie, een prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis,  
beroerte, meervoudige sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve  
verslechtering en Down's Syndroom in een zoogdier, omvattende een  
hoeveelheid van de verbinding volgens conclusie 7 die effectief is in het  
20 remmen van A $\beta$ -peptide productie of het behandelen van zo'n ziekte of  
conditie, en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

16. Een methode van behandeling van een ziekte of conditie gekozen uit de groep bestaande uit de ziekte van Alzheimer, erfelijke  
25 cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een  
prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige  
sclerose, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en Down's  
Syndroom in een zoogdier, omvattende het toedienen aan genoemd  
zoogdier van een hoeveelheid van de verbinding volgens conclusie 1 die

effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie of het behandelen van zo'n ziekte of conditie.

17. Een methode van behandeling van een ziekte of conditie  
5 gekozen uit de groep bestaande uit de ziekte van Alzheimer, erfelijke  
cerebrale bloeding met amyloidosis, cerebrale amyloid angiopathie, een  
prion-gemedieerde ziekte, insluitlichaam myositis, beroerte, meervoudige  
sclerosis, hoofdtrauma, milde cognitieve verslechtering en Down's  
Syndroom in een zoogdier, omvattende het toedienen aan genoemd  
10 zoogdier van een hoeveelheid van de verbinding volgens conclusie 7 die  
effectief is in het remmen van A $\beta$ -productie of het behandelen van zo'n  
ziekte of conditie.

18. Een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van  
15 een ziekte of conditie geassocieerd met de modulatie van de Notch  
signaalroute omvattende de verbinding van Formule I volgens conclusie 1,  
of hun farmaceutisch aanvaardbare zouten.

19. Een farmaceutische samenstelling voor het behandelen van  
20 een ziekte of conditie geassocieerd met de modulatie van de Notch  
signaalroute omvattende de verbinding van Formule I volgens conclusie 1,  
of hun farmaceutisch aanvaardbare zouten.

## RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

## Van belang zijnde literatuur

| Categorie <sup>1</sup> | Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.                                | Van belang voor conclusie(s) Nr.: | International Patent Classification (IPC)                                       |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| P, X                   | WO2005/092864 A (PFIZER PROD INC) 6 oktober 2005<br>* gehele document *                                                                              | 1-19                              | C07D233/88<br>401/02 403/02<br>405/02 409/02<br>413/02 417/02<br>487/08 491/048 |
| X                      | EP0898963 A (LILLY CO ELI) 3 maart 1999<br>* gehele document *                                                                                       | 1, 4, 5, 7-9,<br>11               | 451/02<br>A61K31/4168<br>31/454 31/46<br>31/4439 31/5513                        |
| X                      | D. Li et al, " Synthesis of ribavarin analogues containing amino-acid residues", Synth. Commun. 2005, vol. 35, blz. 1017-1026<br>* verbindingen 3b * | 1                                 | 31/5377 31/422<br>31/519 31/4245<br>31/496<br>A61P25/00                         |
|                        |                                                                                                                                                      |                                   | Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 8                |
|                        |                                                                                                                                                      |                                   | C07D<br>A61K                                                                    |
|                        |                                                                                                                                                      |                                   | Computerbestanden                                                               |
|                        |                                                                                                                                                      |                                   | EPODOC<br>WPI<br>REGISTRY (STN)<br>CAPLUS (STN)<br>MARPAT (STN)                 |

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Omvang van het onderzoek:                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Volledig                        |
| Onderzochte conclusies:                             | Alle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                 |
| Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: | Hoewel conclusies 16 en 17 een medische werkwijze betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2, Rijksoctrooiwet 1995, niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling |                                 |
| Datum waarop het onderzoek werd voltooid:           | 2 mei 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Vooronderzoeker: Dr. R.B. Boers |

<sup>1</sup> Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1032552**

---

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 22 mei 2007

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooiencentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

---

| In het rapport<br>genoemd octrooi-<br>geschrift |   | datum van<br>publicatie | overeenkomend(e)<br>geschrift(en) |   | datum van<br>publicatie |
|-------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------|
| WO2005092864                                    | A | 2005-10-06              | NL1028598                         | A | 2005-09-26              |
|                                                 |   |                         | CA2560580                         | A | 2005-10-06              |
|                                                 |   |                         | AU2005225635                      | A | 2005-10-06              |
|                                                 |   |                         | NL1028598C                        | C | 2006-01-03              |
|                                                 |   |                         | AR049875                          | A | 2006-09-13              |
|                                                 |   |                         | IS8550                            | A | 2006-10-09              |
|                                                 |   |                         | KR20060123651                     | A | 2006-12-01              |
|                                                 |   |                         | EP1730119                         | A | 2006-12-13              |
|                                                 |   |                         | NO20064726                        | A | 2006-12-22              |
|                                                 |   |                         | CN1934091                         | A | 2007-03-21              |
| EP0898963                                       | A | 1999-03-03              | WO9908697                         | A | 1999-02-25              |
|                                                 |   |                         | CA2300848                         | A | 1999-02-25              |
|                                                 |   |                         | AU9471598                         | A | 1999-03-08              |
|                                                 |   |                         | BR9803168                         | A | 2000-01-11              |
|                                                 |   |                         | ZA9807383                         | A | 2000-02-17              |
|                                                 |   |                         | JP2001515045T                     | T | 2001-09-18              |

---

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev



**OCTROOICENTRUM NEDERLAND**

**SCHRIFTELIJKE OPINIE**

|                                                                                                                                                                                                                      |                                             |                                            |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                      | <b>INDIENINGSDATUM</b><br>21 september 2006 | <b>VOORRANGSDATUM</b><br>22 september 2005 | <b>AANVRAAGNUMMER</b><br>1032552 |
| <b>CLASSIFICATIE</b><br>C07D233/88, 401/02, 403/02, 405/02, 409/02, 413/02, 417/02, 487/08, 491/048, 451/02,<br>A61K31/4168, 31/454, 31/46, 31/4439, 31/5513, 31/5377, 31/422, 31/519, 31/4245, 31/496,<br>A61P25/00 |                                             |                                            |                                  |
| <b>AANVRAGER</b><br>Pfizer Products Inc.                                                                                                                                                                             |                                             |                                            |                                  |

Deze schriftelijke opinie bevat een toelichting op de volgende onderdelen:

- ☒ Onderdeel I Basis van de schriftelijke opinie
- ☒ Onderdeel II Voorrang
- ☐ Onderdeel III Vaststelling nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid niet mogelijk
- ☐ Onderdeel IV De aanvraag heeft betrekking op meer dan één uitvinding
- ☒ Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid
- ☐ Onderdeel VI Andere geciteerde documenten
- ☐ Onderdeel VII Overige gebreken
- ☐ Onderdeel VIII Overige opmerkingen

|  |                                                |
|--|------------------------------------------------|
|  | <b>DE BEVOEGDE AMBTENAAR</b><br>Dr. R.B. Boers |
|--|------------------------------------------------|

## Schriftelijke Opinie

Aanvraag nr.:1032552

---

### Onderdeel I Basis van de schriftelijke opinie

---

Deze schriftelijke opinie is opgesteld op basis van de meest recente conclusies ingediend voor aanvang van het onderzoek.

---

### Onderdeel II Voorrang

---

Deze schriftelijke opinie is opgesteld onder de aanname dat eventueel ingeroepen voorrang geldig is, tenzij hieronder anders is aangegeven. Controleren van de voorrang maakt geen deel uit van het reguliere onderzoek naar de stand van de techniek.

---

### Onderdeel V Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid

---

#### 1. Verklaring

|                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| Nieuwheid                  | Ja: Conclusies              |
|                            | Nee: Conclusies 1-19        |
| Inventiviteit              | Ja: Conclusies              |
|                            | Nee: Conclusies             |
| Industriële toepasbaarheid | Ja: Conclusies 1-15, 18, 19 |
|                            | Nee: Conclusies 16, 17      |

#### 2. Literatuur en toelichting

Conclusies 16 en 17 betreffen medische werkwijzen; deze worden volgens art. 7, lid 2, Rijksoctrooiwet 1995, niet beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid. Deze conclusies zijn daarom niet industrieel toepasbaar en zijn daarom niet toegestaan.

WO2005/092864 A (PFIZER PROD INC) 6 oktober 2005

\* gehele document \*

Dit document (hierna ook D1 genoemd) is gepubliceerd (6 oktober 2005) voor de indieningsdatum van de aanvraag (21 september 2006). Voorts heeft dit document een prioriteitsdatum van 23 maart 2004 welke is gelegen voor de prioriteitsdatum van de aanvraag (22 september 2005) en is Nederland gedesigneerd. Dit ter inzage gelegde, niet voorgepubliceerde document is dus een zogenaamde colliderende aanvraag van oudere rang en daarom alleen van belang voor wat betreft de nieuwheid van de huidige aanvraag.

D1 openbaart imidazool verbindingen die geschikt zijn voor het behandelen van o.m. neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer.

De huidige aanvraag betreft eveneens dergelijke verbindingen, waarbij de verbindingen volgens de onderhavige conclusies 1-13 vallen binnen de groep van verbindingen geopenbaard in WO 2005/092864 (zie aldaar conclusie 1).

De conclusies 1-13 zijn derhalve niet nieuw.

Voorzover aanvraagster zou menen dat de conclusies 1-13 een niet willekeurige keuze van verbindingen betreffen binnen de (grote) groep van verbindingen volgens D1, wordt opgemerkt dat de verbindingen van de huidige aanvraag (zie pag. 75, regels 3-9) een IC50 waarde voor het remmen van gamma-secretase activiteit hebben van minder dan 800 micromolair, bij voorkeur minder dan 1 micromolair, hetgeen geheel overeenkomt met de IC50 waarde van minder dan 100 micromolair, bij voorkeur 1 micromolair van de bekende verbindingen (zie pag. 45, regels 20-23 van D1).

## **Schriftelijke Opinie**

Aanvraag nr.:1032552

De verbindingen van de huidige aanvraag vertonen dus geen nog niet onderkend technisch effect ten opzichte van de (voorkeurs)verbindingen bekend uit D1. Hierdoor zijn de verbindingen van de huidige aanvraag een willekeurige keuze uit de groep van verbindingen bekend uit D1, zodat ook bij deze opvatting de conclusies 1-13 niet nieuw zijn.

Aangezien document D1 niet alleen dezelfde ziekten openbaart die met de onderhavige verbindingen worden bestreden, maar ook de Notch signaal route modulerende werking van die verbindingen, zijn de conclusies 14-19 ook niet nieuw.

EP0898963 A (LILLY CO ELI) 3 maart 1999

\* gehele document \*

Dit tijdige document (D2) openbaart verbindingen die te gebruiken zijn voor het behandelen van "heart failure". In de conclusies 1, 4, 5, 7-9, 11 van de huidige aanvraag worden verbindingen beschreven die vallen binnen de groep van verbindingen geopenbaard in dit document (conclusie 1). De conclusies 1, 4, 5, 7-9, 11 zijn dan ook niet nieuw.

D. Li et al, " Synthesis of ribavarin analogues containing amino-acid residues", Synth. Commun. 2005, vol. 35, blz. 1017-1026

\* verbindingen 3b \*

Dit tijdige document (D3) openbaart verbindingen die te gebruiken zijn bij chemotherapie. In de conclusies 1 van de huidige aanvraag wordt een verbindingen beschreven die gelijk is aan de verbinding 3b geopenbaard in dit document. Ook op grond hiervan is conclusie 1 niet nieuw.