

19



Octrooi Centrum
Nederland

11 2000583

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 2000583

22 Ingediend: 11.04.2007

51 Int.Cl.:
C07D471/04 (2006.01) A61K31/4985 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)

30 Voorrang:
21.04.2006 US 60/793971

41 Ingeschreven:
23.10.2007 I.E. 2007/12

47 Dagtekening:
14.12.2007

45 Uitgegeven:
01.02.2008 I.E. 2008/02

73 Octrooihouder(s):
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,
Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
Robert O. Hughes te Chesterfield, Missouri
(US).
Steven Edward Heasley te Chesterfield,
Missouri (US).
Eric Jon Jacobsen te Chesterfield, Missouri
(US).
Todd Michael Maddux te Chesterfield, Missouri
(US).
Brent Virgil Mischke te Chesterfield, Missouri
(US).
John Major Molyneaux te Chesterfield,
Missouri (US).
Joseph Blair Moon te Chesterfield, Missouri
(US).
Donald Joseph Rogier te Chesterfield,
Missouri (US).
Michael Brent Tollefson te Chesterfield,
Missouri (US).
John Keith Walker te Chesterfield, Missouri
(US).
Andrew Simon Bell te Sandwich (GB).
David Graham Brown te Sandwich (GB).
Dafydd Rhys Owen te Sandwich (GB).
Michael John Palmer te Sandwich (GB).
Christopher Phillips te Sandwich (GB).
David Louis Brown te Chesterfield, Missouri
(US).
Yvette Marlene Fobian te Chesterfield,
Missouri (US).
John Nicholas Freskos te Chesterfield,
Missouri (US).

74 Gemachtigde:
Ir. A. van Westenbrugge c.s. te 2502 LS
Den Haag.

54 Pyridine[3,4-b]pyrazinonen.

NL C 2000583

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooi Centrum Nederland worden ingezien. Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

Pyridine[3,4-b]pyrazinonen

GEBIED VAN DE UITVINDING

De onderhavige uitvinding omvat een klasse van pyridine[3,4-b]pyrazinonverbindingen met de structuur van formule I en farmaceutische samenstellingen die een verbinding met formule I omvatten. De onderhavige uitvinding omvat tevens methoden voor de behandeling van een patiënt door toediening van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding met formule I aan de patiënt. In het algemeen remmen deze verbindingen geheel of ten dele het enzym cyclisch guanylaatmonofosfaat-specifieke fosfodiesterase type 5 (PDE5).

ACHTERGROND VAN DE UITVINDING

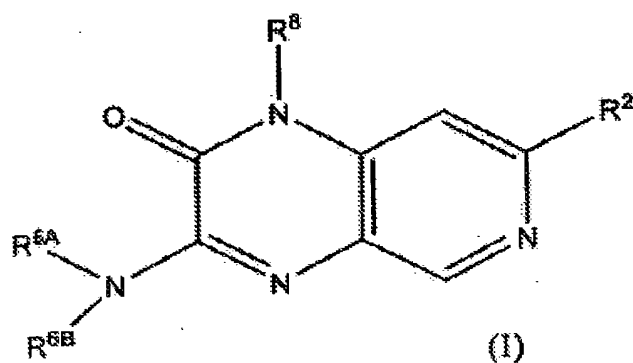
Het voorkomen van hypertensie in ontwikkelde landen is ongeveer 20% van de volwassen populatie, het stijgt tot ongeveer 60-70% bij een leeftijd van 60 of hoger. Hypertensie is geassocieerd met een verhoogd risico van beroerte, myocardiaal infarct, atriale fibrillatie, hartfalen, perifere vasculaire ziekte en nierbeschadiging. Ondanks het grote aantal anti-hypertensieve geneesmiddelen die in verscheidene farmacologische categorieën beschikbaar zijn, is er nog steeds behoefte aan additionele middelen die toepasbaar zijn voor de behandeling van hypertensie.

Vasculaire endotheliale cellen scheiden stikstofoxide (NO) af. Dit werkt op vasculaire gladde spiercellen en leidt tot de activering van guanylaatcyclase en de ophoping van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). De accumulatie van cGMP is er de oorzaak van dat de spieren relaxeren en de bloedvaten verwijden, hetgeen leidt tot een reductie in bloeddruk. Het cGMP wordt geïnactiveerd door hydrolyse tot guanosine 5'-monofosfaat (GMP) door middel van een cGMP-specifiek fosfodiesterase. Eén belangrijk cGMP-fosfodiesterase is geïdentificeerd als fosfodiesterase type 5 (PDE5). Inhibitoren van PDE5 verlagen de snelheid van hydrolyse van cGMP en potentiëren zodoende werkingen van stikstofoxide.

Verbeterde geneesmiddeltherapieën voor de behandeling van patiënten die vatbaar zijn voor een cardiovasculaire ziekte zijn wenselijk. In het bijzonder is er nog steeds behoefte aan een nieuwe klasse PDE5-inhibitoren voor de behandeling van door cGMP gemedieerde ziekte en overeenkomstige geneesmiddeltherapieën.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

In één uitvoeringsvorm omvat de uitvinding verbindingen met de structuur van formule I:



waarin R^2 , R^{6A} , R^{6B} en R^8 zijn zoals gedefinieerd in de gedetailleerde beschrijving van de uitvinding.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding een farmaceutische samenstelling die een verbinding met de structuur van formule I omvat.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding methoden voor de behandeling van een ziekte-toestand in een patiënt door toediening van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding met formule I aan de patiënt. De ziekten die volgens de onderhavige uitvinding behandeld kunnen worden omvatten cardiovasculaire ziekten, metabolische ziekten, ziekten van het centrale zenuwstelsel, longziekten, seksuele disfunctie en renale disfunctie.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding een methode voor het remmen van PDE5 en in het bijzonder methoden voor de behandeling van een ziekte-toestand (gewoonlijk een pathologische ziekte-toestand) die gemedieerd is door PDE5 door toediening van een verbinding met een structuur van formule I aan de patiënt.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding methoden voor het produceren van verbindingen met de structuur van formule I.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding tussenproducten die toepasbaar zijn in de synthese van verbindingen met de structuur van formule I.

GEDETAILEERDE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

Deze gedetailleerde beschrijving van uitvoeringsvormen is slechts bedoeld om deskundigen vertrouwd te maken met de uitvindingen van aanvrager, zijn principes en zijn praktische toepassing zodanig dat andere deskundigen de uitvindingen in hun talrijke vormen kunnen aannemen en toepassen zodat zij kunnen worden toegesneden op de vereisten in een bepaalde toepassing. Deze uitvindingen zijn derhalve niet beperkt tot de uitvoeringsvormen die in deze beschrijving beschreven zijn en kunnen op verschillende wijzen gemodificeerd worden.

10 A. Afkortingen en definities

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR betekent het symbool δ een ^1H NMR chemische shift.

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR betekent de afkorting "b4" een breed ^1H NMR-signaal.

15 Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR betekent de afkorting "d" een doublet ^1H NMR-piek.

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR betekent de afkorting "dd" een doublet of doubletten ^1H NMR-piek.

20 De afkorting "HRMS" heeft betrekking op hoge resolutie massaspectroscopie (elektrospray ionisatie positieve scan).

De afkorting "m/z" heeft betrekking op een massaspectrumpeik.

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR heeft de afkorting "m" betrekking op een multiplet ^1H NMR-piek.

25 Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR heeft de afkorting "q" betrekking op een kwartet ^1H NMR-piek.

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR heeft de afkorting "s" betrekking op een singulet ^1H NMR-piek.

Zoals gebruikt met betrekking tot ^1H NMR heeft de afkorting "t" betrekking op een triplet ^1H NMR-piek.

30 De afkorting "TFA" heeft betrekking op trifluorazijnzuur.

De term "alkyl" (alleen of in combinatie met andere termen) heeft betrekking op een lineaire of vertakte verzadigde hydrocarbysubstituent (d.w.z. een substituent die slechts koolstof en waterstof bevat) gewoonlijk die van ongeveer één tot ongeveer

twintig koolstofatomen bevat of in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer één tot ongeveer twaalf koolstofatomen; in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer één tot ongeveer tien koolstofatomen; in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer één tot ongeveer zes koolstofatomen; en in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer één tot ongeveer vier koolstofatomen. Voorbeelden van dergelijke substituenten omvatten methyl, ethyl, propyl (waaronder n-propyl en isopropyl), butyl (waaronder n-butyl, isobutyl, sec-butyl en tert-butyl), pentyl, isoamyl, hexyl en dergelijke.

De term "alkenyl" (alleen of in combinatie met andere termen) heeft betrekking op een lineaire of vertakte hydrocarbylsubstituent die één of meer dubbele bindingen en van ongeveer twee tot ongeveer twintig koolstofatomen bevat; in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer twee tot ongeveer twaalf koolstofatomen; in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer twee tot ongeveer zes koolstofatomen; en in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer twee tot ongeveer vier koolstofatomen bevatten. Voorbeelden van alkenylgroepen omvatten ethenyl, allyl, propenyl, butenyl en 3-methylbutenyl.

De termen "alkenyl" en "klein alkenyl" omvatten groepen met "cis"- en "trans"-oriëntaties, of anders "Z"- en "E"-oriëntaties.

De term "alkynyl" (alleen of in combinatie met één of meer andere termen) heeft betrekking op lineaire of vertakte heterocarbylsubstituenten die één of meer drievoudige bindingen en van ongeveer twee tot ongeveer twintig koolstofatomen bevatten in een andere uitvoeringsvorm, van ongeveer twee tot ongeveer twaalf koolstofatomen in een andere uitvoeringsvorm, van ongeveer twee tot ongeveer zes koolstofatomen; en in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer twee tot ongeveer vier koolstofatomen bevatten. Voorbeelden van alkynylgroepen omvatten 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne en 1-pentynyl.

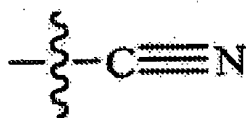
De term "amino", alleen of in combinatie met één of andere termen, heeft betrekking op $-NH_2$ wanneer deze zich bevindt op een terminale positie of op $-NH-$ wanneer deze gebruikt wordt in combinatie met één of meer andere termen en is geen terminale positie.

De term "aryl", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op een carbocyclisch aromatisch systeem dat één, twee of drie ringen bevat waarbij dergelijke ringen aan elkaar gebonden kunnen zijn in een hangende wijze dan

wel aangecondenseerd kunnen zijn. Voorbeelden van arylgroepen omvatten fenyl, naf-
tyl, tetrahydronafty, indanyl en bifenyl.

De term "carboxy", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft
betrekking op een groep met formule $-C(O)OH$.

- 5 De term "cyaan", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, bete-
kent $-CN$ die tevens als



- 10 weergegeven kan zijn.

De term "cycloalkyl", alleen of combinatie met één of meer andere termen, heeft
betrekking op verzadigde carbocyclische groepen met drie tot ongeveer twaalf kool-
stofatomen. In een andere uitvoeringsvorm zijn cycloalkylgroepen "klein cycloalkyl"-
groepen met drie tot ongeveer acht koolstofatomen. Voorbeelden van dergelijke groe-
15 pen omvatten cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl en cyclohexyl.

De term "cycloalkylalkyl", alleen of in combinatie met één of meer termen, heeft
betrekking op alkyl gesubstitueerd met cycloalkyl. Voorbeelden van dergelijke substi-
tuenten omvatten cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl en cyclo-
hexylmethyl.

- 20 De term "cycloalkenyl", alleen of in combinatie met één of meer andere termen,
heeft betrekking op een partieel onverzadigde carbocyclische substituent. Voorbeelden
van dergelijke substituenten omvatten cyclobutenyl, cyclopentenyl en cyclohexenyl.

- De term "halogeen" of "halo", alleen of in combinatie met andere termen, heeft
betrekking op een fluorgroep (die als $-F$ weergegeven kan zijn), een chloorgroep (die
25 als $-Cl$ weergegeven kan zijn), een broomgroep (die als $-Br$ weergegeven kan zijn), of
als een joodgroep (die als $-I$ weergegeven kan zijn). In een andere uitvoeringsvorm is
het halogeen fluor- of chloorgroep. In een andere uitvoeringsvorm is halogeen een
fluorgroep.

- Wanneer gebruikt in combinatie met één of meer andere termen betekent het
30 voorzetsel "halogeen" dat de substituent waaraan het voorzetsel gebonden is gesubsti-
tueerd is met één of meer onafhankelijk gekozen halogeengroepen. Bijvoorbeeld halo-
geenalkyl heeft betrekking op een alkylsubstituent waaraan ten minste één waterstof-

atoom vervangen is door een halogeenatoom. Daar waar meer dan één waterstofatomen vervangen zijn door halogenen kunnen de halogenen gelijk of verschillend zijn. Voorbeelden van halogeenalkylen omvatten chloormethyl, dichloormethyl, difluorchloormethyl, dichloorfluormethyl, trichloormethyl, 1-broomethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, difluorethyl, pentafluorethyl, difluorpropyl, dichloorpropyl en heptafluorpropyl. Als verdere illustratie betekent "halogeenalkoxy" een alkoxysubstituent waarin ten minste één waterstofatoom vervangen is door een halogeenatoom. Voorbeelden van halogeenalkoxysubstituenten omvatten chloormethoxy, 1-broomethoxy, fluormethoxy, difluormethoxy, trifluormethoxy (tevens bekend als "perfluormethoxy") en 2,2,2-trifluorethoxy. Indien de substituent gesubstitueerd is door meer dan één halogeenatoom kunnen deze halogeenatomen identiek of verschillend zijn (tenzij anders aangegeven is).

Een heterocyclyl kan een enkelvoudige ring zijn die gewoonlijk 3 tot 10 ringatomen bevat, meer gewoonlijk 3 tot 7 ringatomen bevat en zelfs meer gewoonlijk 5 tot 6 ringatomen bevat. Voorbeelden enkelvoudige ring heterocyclylgroepen omvatten furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiofenyl (tevens bekend als "thiofuranyl"), dihydrothiofenyl, tetrahydrothiofenyl, pyrrolyl, isopyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl (waaronder oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl (tevens bekend als "azoximyl"), 1,2,5-oxadiazolyl (eveneens bekend als "furazanyl") of 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (waaronder 1,2,3,4-oxatriazolyl of 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (waaronder 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, of 1,3,4-dioxazolyl), oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl (waaronder 1,2-pyranyl of 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl (tevens bekend als "azinyl"), piperidinyl, diazinyl (waaronder pyridazinyl (tevens bekend als "1,2-diazinyl"), pyrimidinyl (tevens bekend als "1,3-diazinyl" of "pyrimidyl"), of pyrazinyl (tevens bekend als "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (waaronder s-triazinyl (tevens bekend als "1,3,5-triazinyl"), als triazinyl (tevens bekend als 1,2,4-triazinyl) en v-triazinyl (tevens bekend als "1,2,3-triazinyl")), oxazinyl (waaronder 1,2,3-oxazinyl, 1,3,2-oxazinyl, 1,3,6-oxazinyl (tevens bekend als "pentoxazolyl"), 1,2,6-oxazinyl, of 1,4-oxazinyl), isoxazinyl (waaronder o-isoxazinyl of p-isoxazinyl), oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl (waar-

onder 1,2,5-oxathiazinyl of 1,2,6-oxathiazinyl), oxadiazinyl (waaronder 1,4,2-oxadiazinyl of 1,3,5,2-oxadiazinyl), morfolinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl en diazepinyl. Een heterocyclyl kan als alternatief 2 of 3 ringen omvatten die aan elkaar gecondenseerd zijn waarbij ten minste één dergelijke ring een heteroatoom als ringatoom bevat (b.v. stikstof, zuurstof of zwavel). Voorbeelden van 2-aangecondenseerde ring heterocyclyl-

 groepen omvatten indoliziny, pyrindiny, pyranopyrroly, 4H-chinoliziny, puriny, naftyridiny, pyridopyridiny (waaronder pyrido[3,4-b]pyridiny, pyrido[3,2-b]pyridiny of pyrido[4,3-b]pyridiny) en pteridiny, indoly, isoindoly, indoleniny, isoindazolyl, benzaziny, ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzodiaziny, benzopyrany, benzothiopyrany; benzoxazolyl, indoxaziny, antranily, benzodioxolyl, benzodioxany, benzoxadiazolyl, benzofurany, isobenzofurany, benzothienyl, isobenzothienyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxaziny, benzisoxaziny en tetrahydroisochinoliny. Andere voorbeelden van aangecondenseerde ringheterocyclylgroepen omvatten benzo-gecondenseerde heterocyclylgroepen zoals indoly, isoindoly (tevens bekend als "isobenzazolyl" of "pseudoisoindoly"), indoliny (tevens bekend als "pseudoindoly"), isoindazolyl (tevens bekend als "benzpyrazolyl"), benzaziny (waaronder chinoliny (tevens bekend als "1-benzaziny") of isochinoliny (tevens bekend als "2-benzaziny")), ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzodiaziny (waaronder cinnoliny (tevens bekend als "1,2-benzodiaziny") of chinazoliny (tevens bekend als "1,3-benzodiaziny")), benzopyrany (waaronder "chromany" of "isochromany"), benzothiopyrany (tevens bekend als "thiochromany"), benzoxazolyl, indoxaziny (tevens bekend als "benzisoxazolyl"), antranily, benzodioxolyl, benzodioxany, benzoxadiazolyl, benzofurany (tevens als "coumarony"), isobenzofuran, benzothienyl (tevens bekend als "benzothiofenyl", "thionaftenyl" of "benzothiafurany"), isobenzothienyl (tevens bekend als "isobenzothiofenyl", "isothionaftenyl" of "isobenzothiofurany"), benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxaziny (waaronder 1,3,2-benzoxaziny, 1,4,2-benzoxaziny, 2,3,1-benzoxaziny of 3,1,4-benzoxaziny), benzoisoxaziny (waaronder 1,2-benzisoxaziny of 1,4-benzisoxaziny), tetrahydroisochinoliny, carbazolyl, xanthenyl en acridiny.

De term "heteroaryl", alleen of in combinatie met nadere termen, heeft betrekking op een een volledig verzadigd (d.w.z. aromatisch) heterocyclyl met 5 tot 14 ringatomen. Een heteroaryl kan een enkele ring of 2 of 3 aangecondenseerde ringen omvatten. In één uitvoeringsvorm zijn heteroarylgroepen 5 of 6 leden bevattend heteroaryl die één

of twee heteroatomen bevat gekozen uit zwavel, stikstof en zuurstof, gekozen uit thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl en pyrazinyl. Voorbeelden van heteroarylsubstituenten omvatten ringsubstituenten met 6 leden zoals pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl en pyridazinyl; substituenten van een ring met 5 leden zoals 1,3,5-, 1,2,4- of 1,2,3-triazinyl, imidazyl, furanyl, thiofenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl en thiazolyl; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, of 1,3,4-oxadiazolyl en isothiazolyl; substituenten van aangecondenseerde ringen met 5-6 leden zoals benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl en antranilyl; en aangecondenseerde ringen met 6/6 leden zoals 1,2-, 1,4-, 2,3- en 2,1-benzopyronyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, chinazoliny en 1,4-benzoxazinyl. Andere heteroarylgroepen omvatten onverzadigde heteromonocyclylgroepen met 5 tot 6 leden die 1 tot 4 stikstofatomen bevatten, bijvoorbeeld pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl [b.v. 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl]; onverzadigde gecondenseerde heterocyclische groepen die 1 tot 5 stikstofatomen bijvoorbeeld indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, chinolyl, isochinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyridazinyl [b.v. tetrazolo-[1,5-b]pyridazinyl bevatten; onverzadigde heteromonocyclische groepen met 3 tot 6 leden die een zuurstofatoom bevatten, bijvoorbeeld pyranyl, 2-furyl, 3-furyl, enz.; onverzadigde heteromonocyclische groepen met 5 tot 6 leden die een zwavelatoom bevatten, bijvoorbeeld 2-thienyl, 3-thienyl, enz.; onverzadigde heteromonocyclische groepen met 5 tot 6 leden die 1 tot 2 zuurstofatomen en 1 tot 3 stikstofatomen bevatten, bijvoorbeeld isoxazolyl, oxadiazolyl [b.v. 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl]; onverzadigde gecondenseerde heterocyclische groepen die 1 tot 2 zuurstofatomen en 1 tot 3 stikstofatomen bevatten [b.v. benzoxazolyl, benzoxadiazolyl]; onverzadigde heteromonocyclische groepen met 5 tot 6 leden die 1 tot 2 zwavelatomen en 1 tot 3 stikstofatomen bevatten, bijvoorbeeld thiazolyl, thiadiazolyl [b.v. 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl]; onverzadigde gecondenseerde heterocyclische groepen die 1 tot 2 zwavelatomen en 1 tot 3 stikstofatomen bevatten [b.v. benzothiazolyl, benzothiadiazolyl] en dergelijke. De term omvat tevens groepen waarin heterocyclische groepen met arylgroepen gecondenseerd zijn. Voorbeelden van dergelijke aangecondenseerde bicyclische groepen omvatten benzofuran, benzothiofeen en dergelijke.

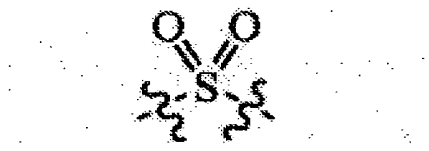
De term "heterocyclalkyl", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op alkyl gesubstitueerd met een heterocycl.

De term "hydroxy", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op -OH.

- 5 De term "mercapto" of "thiol" heeft betrekking op sulfhydrylsubstituent die tevens als -SH weergegeven kan zijn.

De term "nitro", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op -NO₂.

- 10 De term "sulfonyl", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op -S(O)₂-, die tevens als

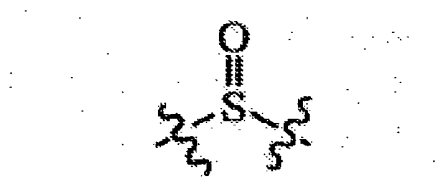


weergegeven kan worden.

- 15 Dus bijvoorbeeld heeft "alkylsulfonylalkyl" betrekking op alkyl-S(O)₂-alkyl. Voorbeelden van gebruikelijke de voorkeur verdienende alkylsulfonylsubstituenten omvatten methylsulfonyl, ethylsulfonyl en propylsulfon.

De term "sulfoxyl", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op -S(O)-, die tevens als

20



weergegeven kan worden.

- 25 De term "thio", alleen of in combinatie met één of meer andere termen, heeft betrekking op een thioethersubstituent of wel een ethersubstituent waarin een tweewaardig zwavelatoom is in de plaats van het etherzuurstofatoom. Een dergelijk substituent kan door -S- worden weergegeven. Dit bijvoorbeeld "alkylthioalkyl" betekent alkyl-S-alkyl.

Indien een substituent beschreven wordt als "eventueel gesubstitueerd", kan de substituent hetzij (1) niet gesubstitueerd dan wel (2) gesubstitueerd zijn. Indien een koolstofatoom van een substituent beschreven is als zijnde eventueel gesubstitueerd met één of meer van een lijst substituenten, één of meer van de waterstofatomen op het koolstofatoom (indien deze aanwezig zijn) kunnen afzonderlijk en/of tezamen vervan-
5 gen zijn door een onafhankelijk gekozen eventuele substituent. Deze aanvraag gebruikt de term "substituent" en "groep" door elkaar.

De term "door PDE5 gemedieerde ziekte" heeft betrekking op elke ziekte die door PDE5 gemedieerd is.

10 De term "samenstelling" heeft betrekking op een geproduceerd mengsel resulterend van het mengen of combineren van meer dan één element of ingrediënt.

De term "hypertensieve patiënt" heeft betrekking op een patiënt met hypertensie die lijdt aan de effecten van hypertensie of die vatbaar is voor een hypertensieve ziek-
tetoestand indien hij niet behandeld wordt ter verhindering of beheersing van een der-
15 gelijke hypertensie.

De term "farmaceutisch aanvaardbare drager" heeft betrekking op een drager die verenigbaar is met de andere ingrediënten van de samenstelling en die niet schadelijk is voor de patiënt. Dergelijke dragers kunnen bestaan uit een farmaceutisch aanvaardbaar materiaal, samenstelling of verdunningsmiddel zoals bijvoorbeeld een vloeibaar of vast
20 vulmiddel, verdunningsmiddel, toevoegsel, oplosmiddel of inkapselingsmateriaal, betrokken bij het dragen of transporteren van een chemisch middel. De samenstelling die de voorkeur verdient hangt van de wijze van toediening af.

De term "preventie", "verhinderen" of "verhindering" heeft betrekking op hetzij de verhindering van het begin van een preklinisch evidente ziekte-toestand in het alge-
25 meen of de verhindering van het begin van een preklinisch evident stadium van een ziekte-toestand in een patiënt. Preventie omvat, maar is niet beperkt tot, een profylactische behandeling van een patiënt die het risico loopt een bepaalde ziekte te ontwikke-
len.

De term "therapeutisch werkzame hoeveelheid" heeft betrekking op de hoeveel-
30 heid geneesmiddel of farmaceutisch middel die de biologische of medische respons van een weefsel, systeem of dier tot dat gewenst is door een onderzoeker of clinicus, tot stand brengt.

De term "behandeling" (en de corresponderende termen "behandelen" en "het behandelen") omvat palliatieve, herstellende en preventieve behandeling van een patiënt. De term "palliatieve behandeling" heeft betrekking op een behandeling die het effect of de intensiteit van een ziekte-toestand in een patiënt verzacht of reduceert zonder de ziekte-toestand te genezen. De term "preventieve behandeling" (en de overeenkomstige term "profylactische behandeling") heeft betrekking op een behandeling die het voorkomen van een ziekte in een patiënt verhindert. De term "herstellende behandeling" heeft betrekking op de behandeling die de progressie stopzet, de pathologische verschijnselen reduceert of de ziekte-toestand in het geheel elimineert in een patiënt.

10

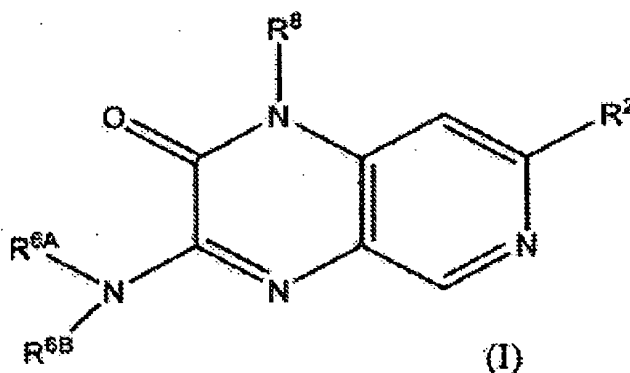
B. Verbindingen

De onderhavige uitvinding omvat ten dele een nieuwe klasse pyridine[3,4-b]-pyrazinonverbindingen. Deze verbindingen zijn toepasbaar als PDE5-inhibitoren.

15 Verbindingen met formule (I)

Zoals gebruikt in de beschrijving omvat verbindingen van de onderhavige uitvinding tautomeren van de verbindingen en farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen en tautomeren.

De onderhavige uitvinding is gericht, ten dele, op een klasse verbindingen met de structuur van formule I:



waarin

25 R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit aryl en een ringheterocyclylgroep met 3 tot 10 leden waarin R^2 aryl- en heterocyclylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de

groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarin alkyl, alkenyl en alkynyl en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} en R^{203} worden onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarin het alkyl eventueel gesubstitueerd is met een of meer substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, alkoxy, carboxy en $-C(O)NH_2$;

R^{6A} en R^{6B} samen met het stikstof waarin zij gebonden zijn een gedeeltelijk of volledig verzadigde 3 tot 14 leden tellende heterocyclische ring vormen, waarin het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met een of meer substituenten onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cycloalkyl, aryl, en heterocyclyl, waarin (a) alkyl-, alkenyl-, alkynyl- en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met een of meer substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$, en $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ en $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ en (b) de aryl- en heterocyclyl substituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met een of meer substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ en $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$.

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl, waarin (a) voornoemd R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkyl, en (b) de R^{601} - en R^{602} -alkenyl- en

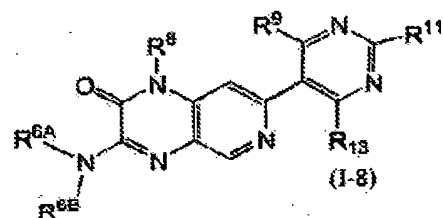
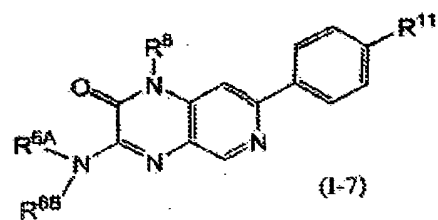
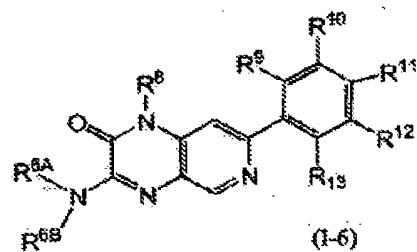
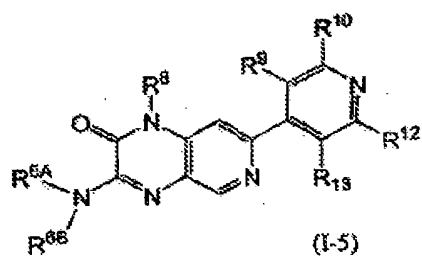
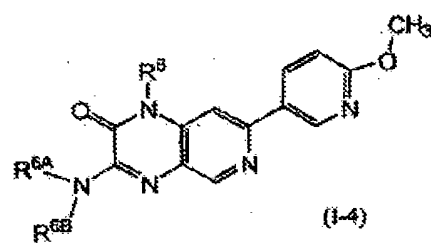
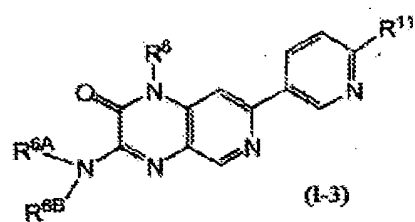
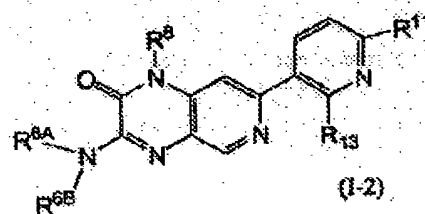
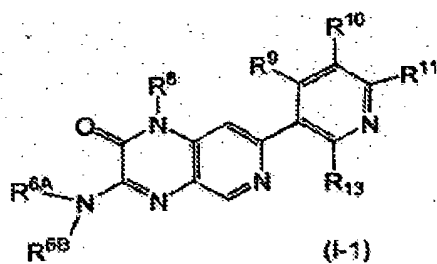
-alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy;

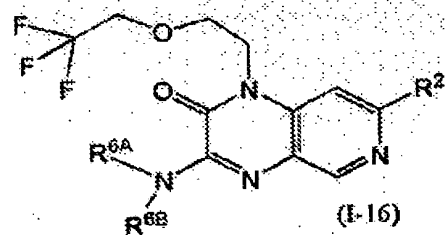
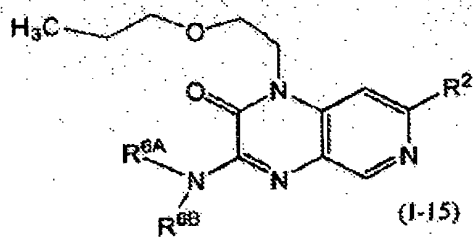
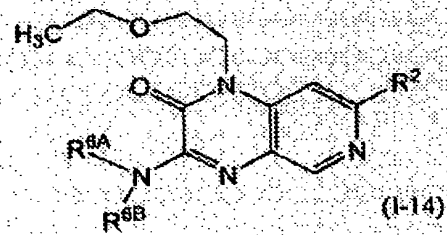
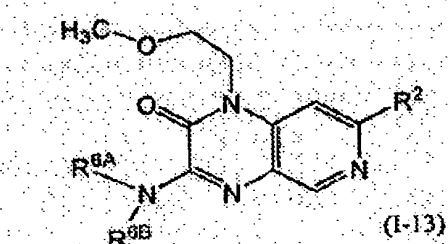
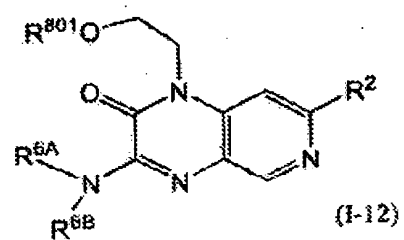
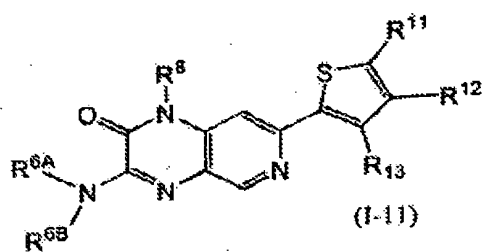
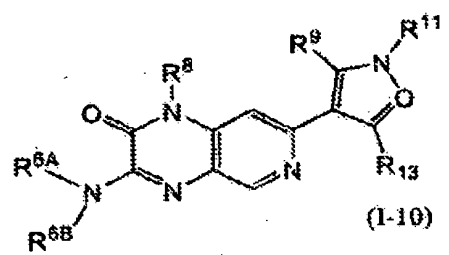
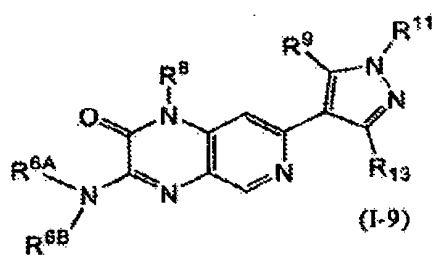
- 5 R^8 is alkyl; waarin de R^8 -substituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, alkenyl, alkynyl, $-OR^{801}$, $-C(O)R^{801}$, $-C(O)OR^{801}$, $-OC(O)R^{801}$, $-NR^{801}R^{802}$, $-N(R^{801})C(O)R^{802}$, $-C(O)NR^{801}R^{802}$ en $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$, waarin voornoemde alkenyl- en alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen
- 10 zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo en alkoxy; en

- R^{801} en R^{802} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl, waarin (a) wanneer voornoemd alkyl methyl is, voornoemd methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten, (b)
- 15 wanneer voornoemd alkyl omvat ten minste twee koolstofatomen, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy, en (c) voornoemd R^{801} en R^{802} alkenyl- en alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.
- 20

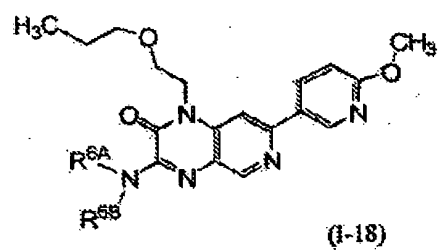
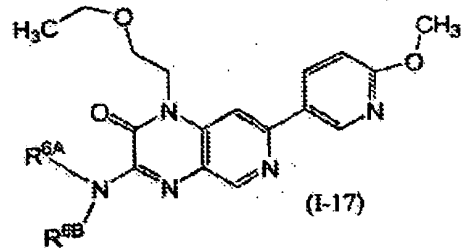
- Geselecteerde subklassen van verbindingen van belang die binnen de omvang van de verbindingen met formule I vallen zijn in tabel A weergegeven waarin R^2 , R^{6A} , R^{6B}
- 25 en R^8 zijn zoals gedefinieerd voor verbindingen met formule I en zoals gedefinieerd in de verscheidene uitvoeringsvormen die beschreven door de gehele beschrijving heen. Illustratieve uitvoeringsvormen van deze subklassen van verbindingen worden later in de beschrijving beschreven.

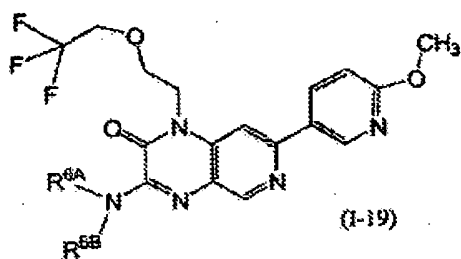
TABEL A

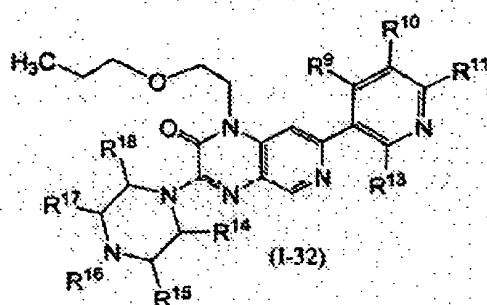
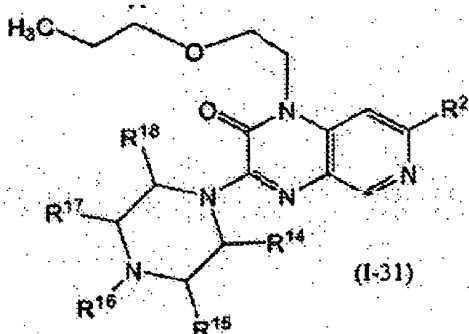
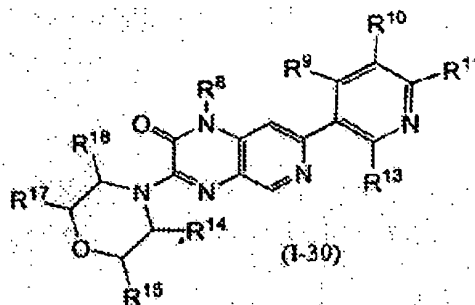
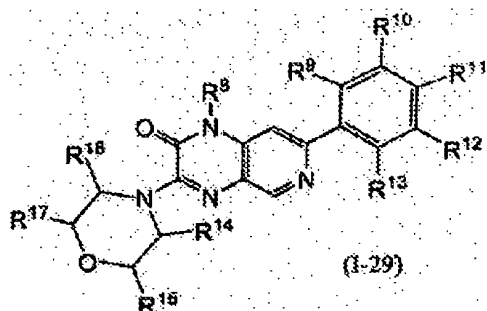




5







5

waarin

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, C_1 tot C_4 -alkyl, $-OR^{201}$ en $-NR^{201}R^{202}$; waarin (a) wanneer het alkyl methyl is, kan methyl eventueel gesubstitueerd zijn met 1, 2 of 3 halogeensubstituenten, (b) wanneer het alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat kan het alkyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, C_1 tot C_2 -alkoxy en hydroxy; en waarin R^{201} en R^{202} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_2 -alkyl; en

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ en R^{19} gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl en $-OR^{601}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en R^{601}, R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm zijn $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, C_1 tot C_4 -alkyl, $-OR^{201}$ en $-NR^{201}R^{202}$; waarin (a) wanneer alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3

halogeensubstituenten, (b) wanneer alkyl ten minste twee koolstofatomen bevat kan het alkyl gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo C_1 tot C_2 -alkoxy en hydroxy; en waarin R^{201} en R^{202} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_2 -alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm zijn R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, tri-fluormethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, amino, methylamino, dime-thylamino, ethylamino en diethylamino.

In een andere uitvoeringsvorm zijn R^{14} , R^5 , R^{16} , R^{17} , R^{18} en R^{19} gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl en $-OR^{601}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn door één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en R^{601} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm zijn R^{14} , R^5 , R^{16} , R^{17} , R^{18} en R^{19} gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, OH, CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, en $-C(O)NH_2$.

Uitvoeringsvormen van R^2 -substituent

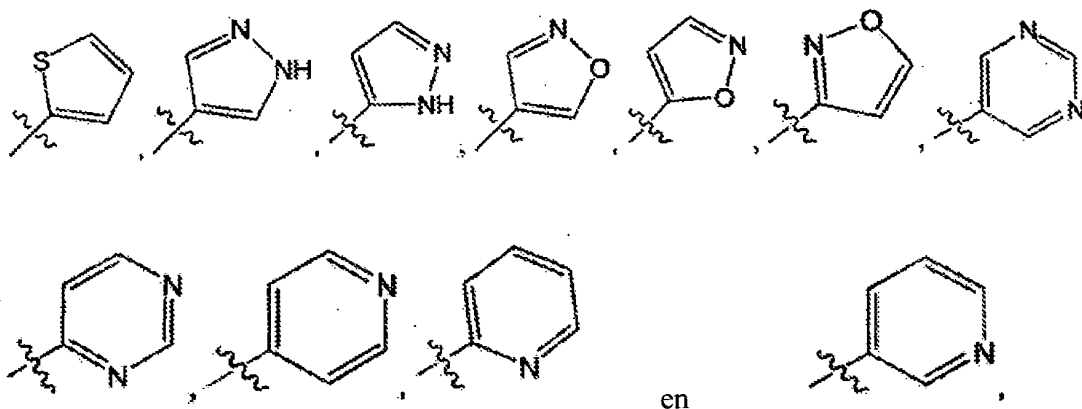
In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit aryl en 3 tot 10 leden bevattende ringheterocyclyl waarin R^2 eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals verschaft in formule I.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een 3 tot 10 leden bevattende ringheteroaryl, eventueel gesubstitueerd zoals verschaft in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een 5 tot 7 leden bevattende ringheteroaryl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een 5 tot 6 leden bevattende ringheteroaryl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een

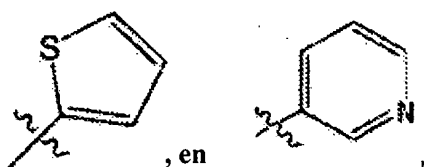
ringheteroaryl met 5 tot 6 leden die eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 een ringheteroaryl met 5 tot 6 leden dat 1, 2 of 3 ringheteroatomen bevat, gekozen uit de groep bestaande uit zuurstof en stikstof.

- 5 In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazinyl, pyridinyl, triazinyl, imidazyl, thiofenyl, pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, benzofuran en benzodioxolyl. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, benzofuran en benzodioxolyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I.

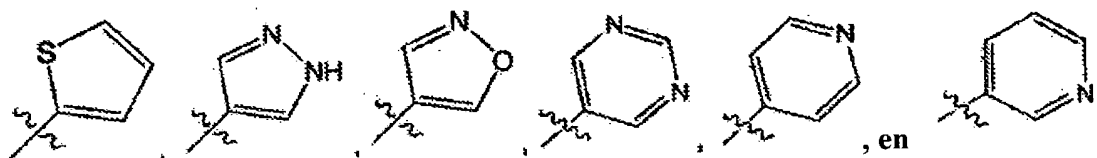
- 15 In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl



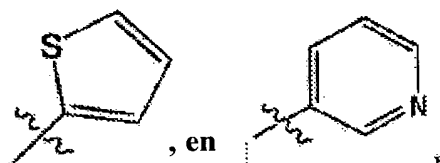
- 20 die telkens eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl,



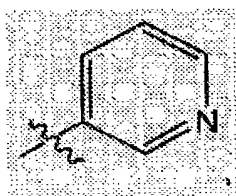
die telkens eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl,



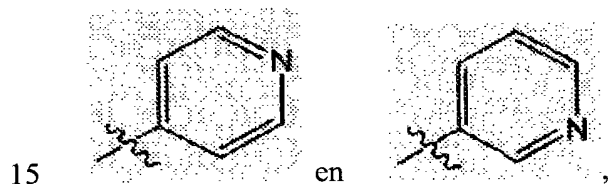
die telkens eventueel gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl,



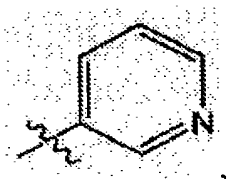
- 5 die telkens eventueel gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I, is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, die elk eventueel gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I, is R^2 fenyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I, is R^2 pyridinyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I, is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en
- 10



die telkens gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit



die telkens gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm is R^2



eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I-1.

In één uitvoeringsvorm van formule I kan R^2 eventueel gesubstitueerd zijn door één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en $-C(O)NR^{201}R^{202}$, waarin de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; waarin R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_4 -alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^2 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, oxo, C_1 tot C_4 -alkyl, $-OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-C(O)OR^{201}$ en $-C(O)NR^{201}R^{202}$, waarin (a) wanneer het alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 halogeensubstituenten, (b) wanneer alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, C_1 tot C_4 -alkoxy en hydroxy; en waarin R^{201} en R^{202} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_2 -alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^2 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, C_1 tot C_4 -alkyl, $-OR^{201}$ en $-NR^{201}R^{202}$; waarin (a) wanneer het alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn door 1, 2 of 3 halogeensubstituenten, (b) wanneer alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit oxo, halogeen, C_1 tot C_2 -alkoxy en hydroxy; en waarin R^{201} en R^{202} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_2 -alkyl.

In één uitvoeringsvorm van formule I kan R^2 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit chloor, fluor, methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, trifluormethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino en diethylamino. In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^2 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit fluor, methyl, trifluormethyl, methoxy, trifluormethoxy, amino, methylamino en dimethylamino.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd met één of meer fluorsubstituenten. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd met

één fluorsubstituent. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd met twee fluorsubstituenten.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd met methoxy.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd op de parapositie met
 5 een substituent gekozen uit de groep bestaande uit fluor, methyl, trifluormethyl, methoxy, trifluormethoxy, amino, methylamino en dimethylamino. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd op de para-positie met een substituent die gekozen is uit de groep bestaande uit fluor, methyl, trifluormethyl, methoxy en trifluormethoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gesubstitueerd op de
 10 para-positie met methoxy.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep in tabel A bestaande uit formule I-1, formule I-5, formule I-6 en formule I-11, waarin R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en
 15 $-C(O)NR^{201}R^{202}$, waarin de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; waarin R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_4 -alkyl. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep in tabel A bestaande uit
 20 formule I-1 en formule I-6, waarin R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en $-C(O)NR^{201}R^{202}$, waarin de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en
 25 $-C(O)OR^{203}$; waarin R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_4 -alkyl. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep in tabel A bestaande uit formule I-1 en formule I-5, waarin R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl, halogeenalkyl, oxy, alkoxy, hydroxy en carboxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep in tabel
 30 A bestaande uit formule I-1 en formule I-6, waarin R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, fluor, methyl, trifluormethyl en methoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit

de groep in tabel A bestaande uit formule I-1 en I-6 waarin R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, fluormethyl, trifluormethyl en methoxy.

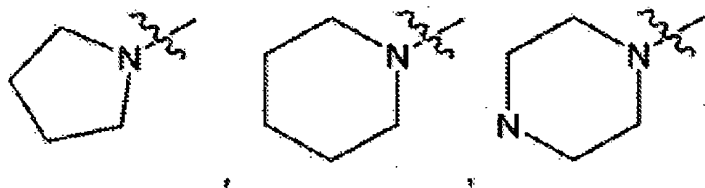
In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 zoals verschaft in formule I-3 in tabel A, waarin R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, fluor, methyl, trifluormethyl en methoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is de R^2 -substituent zoals weergegeven in formule I-4 in tabel A.

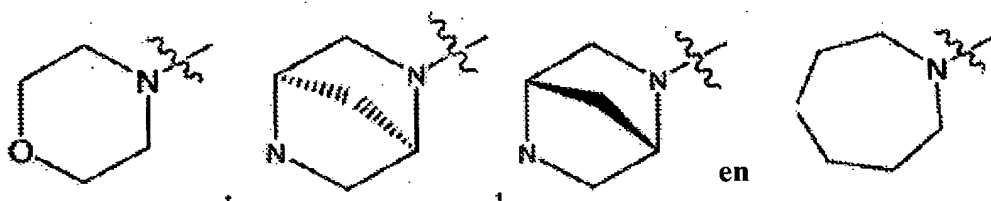
Uitvoeringsvormen van $-NR^{6A}R^{6B}$ -substituent

In een uitvoeringsvorm van formule I, vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn, een partieel of volledig verzadigde ring met 3 tot 14 leden die eventueel is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 7 leden bevattende heterocyclylring die eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 6 leden bevattende heterocyclische ring die eventueel zoals weergegeven in formule I gesubstitueerd is.

In een uitvoeringsvorm van Formule I, vormen R^{6A} en R^{6B} samen met het stikstof waaraan zij zijn gebonden een heterocyclische groep vormen gekozen uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morpholiny en diazapiny, waarin het pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morpholiny en diazapiny eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals aangegeven voor formule I.

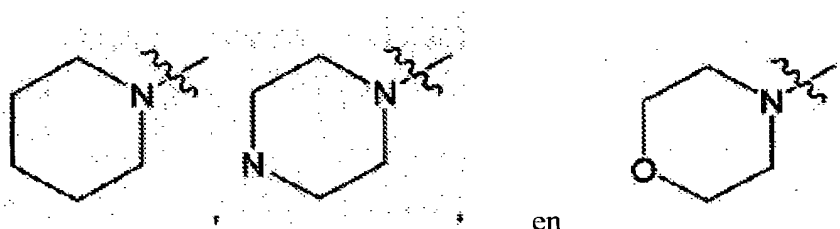
In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclylgroep die gekozen is uit de groep bestaande uit





eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals in formule I is weergegeven.

In een andere uitvoeringsvormen vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstof-
 5 atoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclylgroep die gekozen is uit de groep
 bestaande uit



die telkens eventueel gesubstitueerd zijn zoals in formule I is weergegeven. In een an-
 10 dere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij
 gebonden zijn een piperaziny l zoals in formule I-22 is weergegeven.

In één uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocycly l eventueel gesubstitueerd
 zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de
 groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$,
 15 $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarin (a) de alkylsub-
 stituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van
 elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$,
 $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep be-
 20 staande uit waterstof en alkyl waarin (a) het R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitu-
 eerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn
 uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halo-
 geenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy
 en carboxyalkoxy.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocycly l eventueel gesub-
 25 stitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn

uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl en $-OR^{601}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en R^{601} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl en $-OR^{601}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en R^{601} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl en $-OR^{601}$, waarbij (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, en $-C(O)NR^{603}R^{604}$, en R^{601} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, alkylcarboxyalkyl, carboxyalkyl en aminocarbonyl.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ en $-C(O)NH_2$. In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2(CH_3)CH(CH_3)OH$ en $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en $-CH_2CH_2OH$. In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^{6A} en R^{6B} heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer CH_2CH_2OH .

Uitvoeringsvormen van R^8 -substituent

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^8 C_1 tot C_{10} -alkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 C_1 tot C_8 -alkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 C_1 tot C_6 -alkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 C_1 tot C_4 alkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^8 gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^8 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen en $-OR^{801}$, waarin R^{801} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof en C_1 tot C_6 -alkyl, waarin (a) wanneer C_1 tot C_6 -alkyl methyl is, het methyl eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd kan zijn, (b) wanneer het C_1 tot C_6 -alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^{801} C_2 tot C_4 -alkyl eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, carboxy, alkoxy, halogeenalkyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^8 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, halogeenalkoxy, hydroxy, carboxy en alkoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I kan R^8 eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die

onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeenalkoxy en alkoxy. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 ethyl eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, halogeenalkoxy, hydroxy, carboxy en alkoxy. In een andere

5 uitvoeringsvorm van formule I is R^8 ethyl eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeenalkoxy en alkoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

10 In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 alkoxyalkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 een $(C_1 \text{ tot } C_4)$ alkoxy $(C_1 \text{ tot } C_4)$ alkyl, eventueel gesubstitueerd zoals weergegeven in formule I.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 methoxyethyl zoals weergegeven in formule I-13 in tabel A.

15

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 ethoxyethyl zoals weergegeven in formule I-14 in tabel A.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 propoxyethyl zoals weergegeven in formule I-15 in tabel A.

20 In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^8 trifluorethylethoxy zoals weergegeven in formule I-16 in tabel A.

Additionele uitvoeringsvormen

De volgende zijn additionele uitvoeringsvormen van de verbindingen met formule I. Tenzij anders gespecificeerd zijn substituenten die zoals weergegeven in formule I. Verdere uitvoeringsvormen van formule I worden verschaft wanneer R^2 , R^{6A} , R^{6B} en R^8 gekozen zijn uit de verschillende uitvoeringsvormen die hierboven zijn verschaft.

25

30 **Uitvoeringsvormen waarin R^8 alkyl is gesubstitueerd met $-OR^{801}$, R^2 fenyl is of een 5 tot 6 leden tellend heteroaryl**

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en heterocyclyl met 5 tot 6 leden waarin R^2 fenyl en heterocyclyl eventueel ge-

substitueerd zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een heteroarylring met 5 tot 6 leden waarin R^2 fenyl en heteroaryl eventueel gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I. In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en een heteroarylring met 5 tot 6 leden waarin R^2 fenyl en heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkoxyalkyl waarin de R^8 -alkoxyalkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals weergegeven in formule I.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl, pyridinyl en isochinolinyl waarin R^2 fenyl, thienyl, pyridinyl en isochinolinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is $(C_1 \text{ tot } C_4)\text{alkoxy}(C_1 \text{ tot } C_4)\text{alkyl}$ waarin het R^8 -alkoxyalkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals weergegeven in formule I.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl waarin het R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 gekozen is uit de groep bestaande uit methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl en trifluorethoxyethyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarin het R^2 fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 gekozen is uit de groep bestaande uit methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl en trifluorethylethoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarin het R^2 fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, fluor, chloor, methyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, hydroxy, hydroxymethyl, ethanon, dimethylamino en ethylsulfonyl en R^8 gekozen is uit de groep bestaande uit methoxyethyl, ethoxyethyl, propoxyethyl en trifluorethylethoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarin het R^2 fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit

de groep bestaande uit waterstof, fluor, chloor, methyl en methoxy en R^8 gekozen is uit de groep bestaande uit methoxyethyl, ethoxyethyl en propoxyethyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 eventueel gesubstitueerd met methoxy en R^8 is propoxyethyl.

- 5 In een andere uitvoeringsvorm zijn R^2 en R^8 zoals verschaft in formule I-18 van tabel A.

Uitvoeringsvormen waarin R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde heterocyclische ring met 5 tot 7 leden vormen en R^8 is alkyl gesubstitueerd met OR^{801}

- 10 In één uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring waarbij de 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met OR^{801} , waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

- 15 In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring die gekozen is uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny, waarin pyrrolidiny, piperaziny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

- 25 In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische heterocyclring die gekozen is uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny, waarin het piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

- 30 In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een piperadiny die eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} zoals weergegeven in formule I is.

In een andere uitvoeringsvorm vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een piperazinyll die eventueel gesubstitueerd is zoals weergegeven in formule I en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} zoals weergegeven in formule I is.

5

Uitvoeringsvormen waarin R^2 fenyl of 5 tot 6 leden bevattende heteroaryl is, vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een 5 tot 7 leden bevattende volledig verzadigd heterocyclyl en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$

10 In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en 5 tot 6 leden bevattende heteroaryllring waarin het R^2 fenyl en heteroaryl eventueel gesubstitueerd kunnen zoals weergegeven in formule I; R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel volledig verzadigd 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring vormen waarin de 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals weergegeven in formule I en 15 R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl, pyridinyl en isochinolinyl, waarin R^2 fenyl, thienyl, pyridinyl en isochinolinyl eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals weergegeven in formule I; R^{6A} 20 en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclyl vormen dat gekozen is uit de groep bestaande uit pyrrolidinyl, piperdinyl, piperazinyll, morfolinyl en diazapinyll, waarin pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyll, morfolinyl en diazapinyll eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals weergegeven in formule I; en R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$, waarin R^{801} is zoals weergegeven in formule I.

25

Uitvoeringsvormen waarin R^2 fenyl thienyl of pyridinyl is, R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigde 5 tot 7 leden bevattende heterocyclylring vormen en R^8 een alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$ is

30 In één uitvoeringsvorm van formule I is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl, waarin het R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-OR^{201}$,

$-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarbij voornoemd alkyl en alkenylsubstituenten eventueel eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; en

- 5 R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy en alkoxy;

- 10 R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigd 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring vormen waarin de 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die gekozen uit de groep bestaande uit
- 15 halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en

- R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarin (a) R^{601} en R^{602} alkyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit
- 20 de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy;

R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$; en

- 25 R^{801} is gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarin (a) wanneer het alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten, (b) wanneer alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, carboxy, oxo en alkynyl.

- 30 In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarin R^{801} is C_1 tot C_4 -alkyl eventueel gesubstitueerd met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarin R^{801} is C_1 tot C_4 -alkyl eventueel gesubstitueerd met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten en R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl, waarin de R^2 fe-

- nyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, halogeen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarin voornoemd alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer $-OR^{203}$ en R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl. In een andere uitvoeringsvorm kunnen R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.
- 10 In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclylgroep gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl, en diazapinyl, waarbij pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl en diazapinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, $-OR^{601}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarbij voornoemd alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$; en R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclylgroep gekozen uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl waarbij piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten en R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee ze verbonden zijn een piperazinyl vormen waarbij piperazinyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit
- 15
- 20
- 25
- 30

chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-\text{R}^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is en eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarbij het fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_3)_2$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$ en vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny waarbij het piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In een andere uitvoeringsvorm is R^2 pyridinyl gesubstitueerd met methoxy; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een piperaziny, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; en is R^8 propoxyethyl.

Uitvoeringsvormen waarbij R^2 fenyl, thienyl of pyridinyl is, R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden een pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny of morfolino vormen en R^8 met $-\text{OR}^{801}$ alkyl gesubstitueerd is

In een andere uitvoeringsvorm van formule Is is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl, waarbij R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$; waarbij voornoemd alkyl en alkenylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die

onafhankelijk van elkaar uit de groep gekozen zijn bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; en

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn bestaande uit halogeen, hydroxy en alkoxy;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazepiny, waarbij pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarbij voornoemd alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij (a) de R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkyl en carboxyalkyl.

R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$; en

R^{801} is gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarbij (a) wanneer het alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten, (b) wanneer het alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, carboxy, oxo en alkynyl.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is, eventueel gesubstitueerd met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is en eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten en R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn hete-

rocyclyl vormen dat gekozen is uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl, waarbij piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals hierboven aangegeven is. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarbij R^2 fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn zoals hierboven aangegeven en R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl vormen gekozen uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl, waarbij piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals hierboven is aangegeven. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd zijn; R^2 fenyl is waarbij fenyl eventueel gesubstitueerd is zoals hierboven is aangegeven en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl dat gekozen is uit de groep bestaande uit piperadinyl en piperazinyl, waarbij het piperadinyl en piperazinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn zoals hierboven is aangegeven. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^2 is fenyl, eventueel gesubstitueerd zoals hierboven aangegeven en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een piperadinyl waarbij het piperadinyl eventueel zoals hierboven is aangegeven gesubstitueerd kan zijn.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd is; R^2 pyridinyl is, waarbij het pyridinyl eventueel gesubstitueerd is zoals hierboven is aangegeven en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl dat gekozen is uit de groep bestaande uit piperadinyl en piperazinyl, waarbij het piperadinyl en piperazinyl eventueel zoals hierboven is aangegeven gesubstitueerd kunnen zijn.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd kan zijn; R^2 pyridinyl is waarbij het pyridinyl eventueel zoals hierboven is aangegeven gesubstitueerd kan zijn; en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom

waarmee zij verbonden zijn een piperazinyl waarbij het piperazinyl eventueel zoals hierboven is aangegeven gesubstitueerd kan zijn.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd kan zijn; R^2 pyridinyl is waarbij het pyridinyl eventueel zoals hierboven is aangegeven gesubstitueerd kan zijn; en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een piperadinyl waarbij het piperadinyl eventueel gesubstitueerd kan zijn zoals hierboven aangegeven is.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd is; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl waarbij R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, halogeen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-S(O)R^{201}$; waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer $-OR^{203}$; en R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl. In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd is; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl, waarbij het R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is eventueel gesubstitueerd met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny, waarbij pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl, $-OR^{601}$ en $-C(O)N R^{601}R^{602}$, waarbij de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$ en R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met het stikstofatoom waarmee ze verbonden zijn een heterocyclyl dat gekozen is uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny, waarbij de pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$.

In een andere uitvoeringsvorm is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridiny waarbij fenyl en pyridiny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarbij voornoemde alkyl en alkenylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; en

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy en alkoxy;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny waarbij het piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarbij (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij (a) het R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halo-

geenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.

In andere uitvoeringsvormen is R^2 gekozen uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl waarbij fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met hydroxy, halogeen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarbij voornoemd alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer $-OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zijn verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny waarbij piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, $-OR^{601}$, en $-(C(O)NR^{601}R^{602})$, waarbij het alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm is R^8 C_1 tot C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} C_1 tot C_4 -alkyl is dat eventueel gesubstitueerd is met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl waarbij fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ en

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee ze verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny waarbij piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$.

In andere uitvoeringsvormen is R^8 ethyl gesubstitueerd met $-R^{801}$, waarbij R^{801} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, methyl, ethyl en propyl waarbij voornoemde methyl, ethyl en propyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met 1, 2 of 3

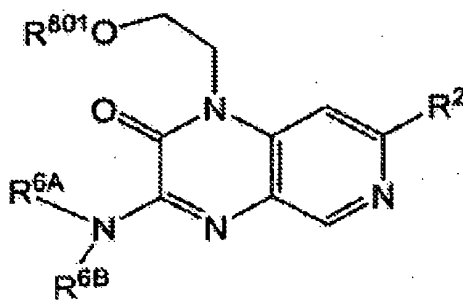
fluorsubstituenten; R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl waarbij de fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ en

- 5 R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfoliny, waarbij piperadiny, piperaziny en morfoliny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$,
 10 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$.

- In een andere uitvoeringsvorm is R^2 pyridinyl gesubstitueerd met methoxy en R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een piperaziny waarbij piperaziny eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die geko-
 15 zen uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_3C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$; en R^8 is propoxyethyl.

Uitvoeringsvormen van formule I-12

- 20 In één uitvoeringsvorm omvat de uitvinding verbindingen met de structuur van formule I-12 van tabel A:



- 25 waarin:

R^2 pyridinyl is eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$,

$-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; waarbij voornoemde alkyl, alkenyl en alkynyl en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-\text{OR}^{203}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{203}$;

- 5 R^{201} , R^{202} en R^{203} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, alkoxy, carboxy en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

- 10 R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een partieel of volledig verzadigde ringheterocyclyl met 5 tot 7 leden waarbij het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, cycloalkyl, aryl en heterocyclyl, waarbij (a)
- 15 voornoemde alkyl-, alkoxy-, alkylamino-, alkylcarbonyl-, alkenyl-, alkynyl- en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, oxo, $-\text{OR}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$, $-\text{SR}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$, $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ en (b) het R^6 aryl en heterocyclylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, oxo, $-\text{OR}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{SR}^{601}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{602}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{601}$, $\text{N}(\text{R}^{601})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{602}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$.

- 25 R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl waarbij (a) de R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar
- 30 gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy en (b) voornoemde R^{601} - en R^{602} -alkenyl- en -alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die

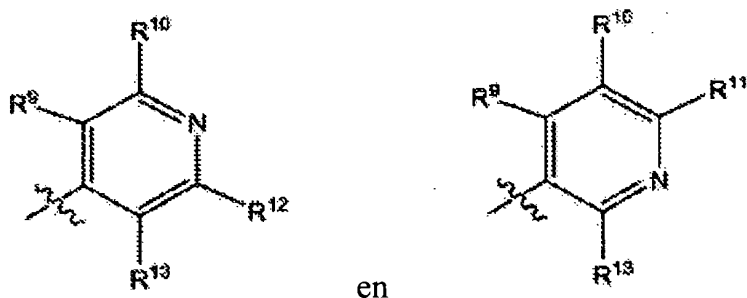
onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy; en

R^{801} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof en methyl, ethyl en propyl, waarbij voornoemd methyl, ethyl en propyl eventueel gesubstitueerd zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 is R^2 -pyridinyl eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarbij voornoemd alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer $-OR^{203}$ en R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 is R^2 -pyridinyl eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 is R^2 -pyridinyl gekozen uit de groep bestaande uit



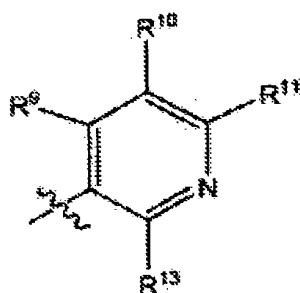
20

waarbij R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl en alkylsulfonyl.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 heeft R^2 -pyridinyl de structuur

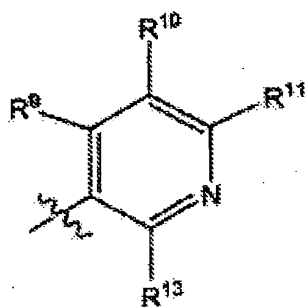
25

42



- 5 waarbij R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl en alkylsulfonyl.

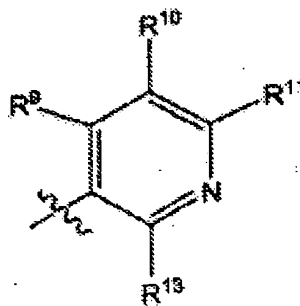
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 heeft R^2 -pyridinyl de structuur



- 10 waarbij R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur

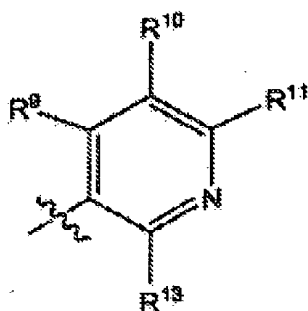
15



waarbij ten minste één van de groepen R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, fluor, hydroxy, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur

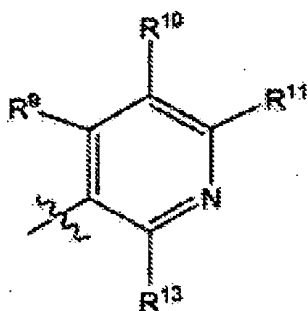
5



waarbij R^9 , R^{10} en R^{13} onafhankelijk van elkaar waterstof zijn en R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$.

10

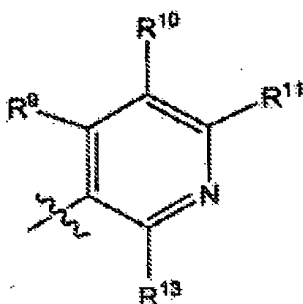
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur



15

waarbij R^9 , R^{10} en R^{13} onafhankelijk van elkaar waterstof en R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, methyl, methoxy en $-N(CH_3)_2$.

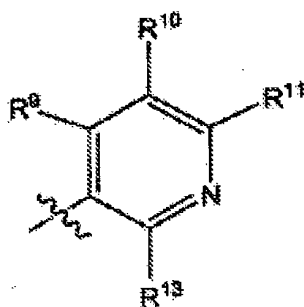
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur



waarbij R^9 , R^{10} en R^{13} onafhankelijk van elkaar waterstof zijn en R^{11} methoxy is.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur

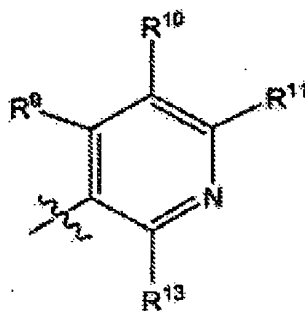
5



waarbij R^9 , R^{10} en R^{13} onafhankelijk van elkaar waterstof zijn en R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2CH_3$; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een 5 tot 7 leden bevattende ten dele of volledig verzadigde ring heterocyclyl waarbij het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarin (a) het alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$; en R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarbij het R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halo-

geen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur

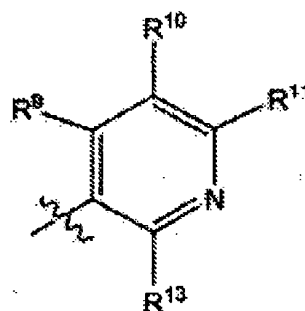


5

waarin R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee ze verbonden een 5 tot 7 leden bevattende ten dele of volledig verzadigde ring heterocyclyl waarbij het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, alkyl, $-OR^{601}$, en $-C(O)NR^{601}R^{602}$ en R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

15

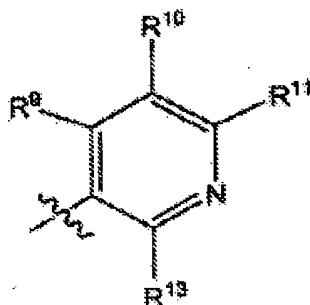
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur



20 waarin R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; R^{6A} en R^{6B}

vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapi-
 nyl, waarbij de pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande
 5 uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridiny de structuur



10

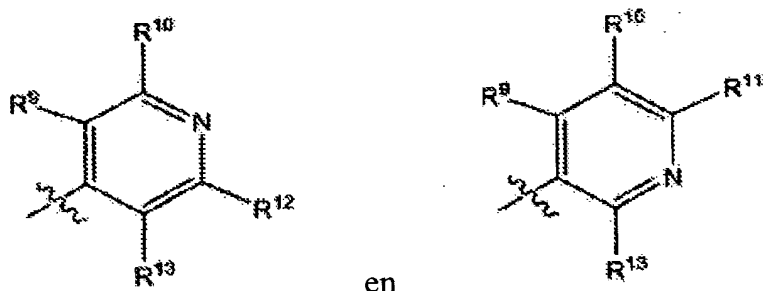
waarin R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} en R^{6B}
 15 vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapi-
 nyl, waarbij de pyrrolidiny, piperaziny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-\text{OR}^{601}$,
 20 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$, $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$, waarin (a) het alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, $-\text{OR}^{603}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ en $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$; en R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarin (a) het R^{601} - en
 25 R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 kan het R²-pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, halogeen, alkyl, -OR²⁰¹, -C(O)R²⁰¹, NR²⁰¹R²⁰², en -S(O)₂R²⁰¹; waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer -OR²⁰³ en R²⁰¹, R²⁰² en R²⁰³ zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl en diazapinyl, waarbij het pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl en diazapinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, -OR⁶⁰¹ en -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², waarbij(a) het alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit -OR⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³ en -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴; en R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ en R⁶⁰⁴ onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl.

In een uitvoeringsvorm van formule I-12 kan het R²-pyridinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, en -S(O)₂CH₂(CH₃); R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit pyrrolidinyl, piperazinyl, piperadinyl, morfolinyl en diazapinyl, waarbij de pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl en diazapinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH en C(O)NH₂.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12 is R² pyridinyl gekozen uit de groep bestaande uit

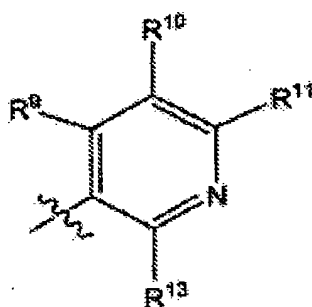


en

waarbij R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep be-
 staande uit waterstof, halogeen, hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, aminoalkyl, alkoxy, al-
 5 koxy, alkoxyalkyl, amino, alkylamino, aminosulfonyl en alkylsulfonyl; R^{6A} en R^{6B}
 vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen
 uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl waarbij het piperadi-
 nyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer
 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit
 10 chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft het R^2 -pyridiny l de struc-
 tuur

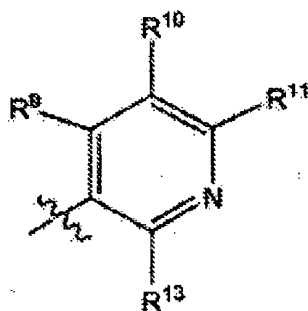
15



waarbij R^9 , R^{10} en R^{13} telkens waterstof zijn, R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit
 waterstof, chloor, fluor, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl,
 20 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$; R^{6A} en R^{6B} vormen teza-
 men met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclylgroep gekozen uit de
 groep bestaande uit piperadiny l, piperaziny l en morfoliny l waarbij de piperadiny l, pipe-

razinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; en R^{801} propyl is.

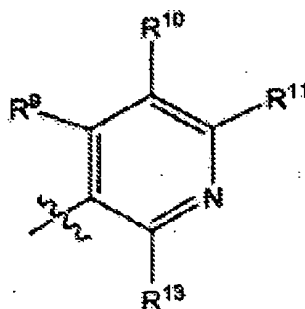
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft R^2 -pyridinyl de structuur



10 waarbij één van de groepen R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} methoxy is en de resterende R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} waterstof zijn; R^{6A} en R^{6B} vormen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadiny, piperaziny en morfolinyl waarbij piperadiny, piperaziny en morfolinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep be-
 15 staande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; en R^{801} propyl is.

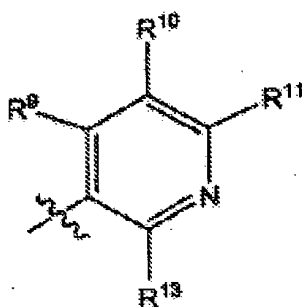
In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft het R^2 -pyridinyl de structuur

20



waarbij één van de groepen R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} methoxy is en de resterende van R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} waterstof zijn; R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een piperazinyll waarbij het piperazinyll eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ en $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

In een andere uitvoeringsvorm van formule I-12, heeft het R^2 -pyridinyll de structuur



waarbij één van de groepen R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} methoxy is en de resterende van R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} waterstof zijn; R^{6A} en R^{6B} vormen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een piperazinyll waarbij het piperazinyll eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ en $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

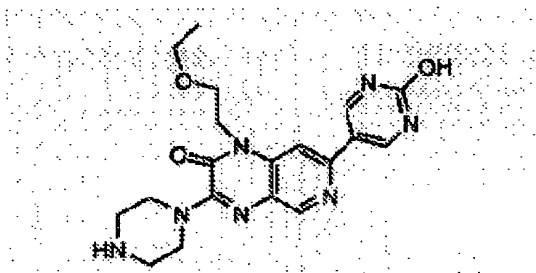
20 C. Isomeren

Wanneer een asymmetrisch centrum aanwezig is in een verbinding met formule (I) tot (I-32) kan de verbinding bestaan in de vorm van enantiomeren of diastereomeren. In één uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding de enantiomere vormen en mengsels waaronder racemische mengsels van de verbindingen met formule (I) tot (I-32). In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding diastereomere vormen (afzonderlijke diastereomeren en mengsels hiervan) van verbindingen met formule (I) van (I-32). Wanneer een verbinding met formule (I) tot (I-32) een alkenylgroep of -rest bevat kunnen geometrische isomeren ontstaan.

D. Tautomere vormen

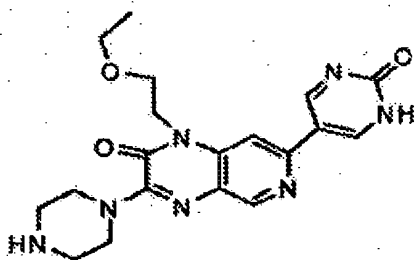
De onderhavige uitvinding omvat de tautomere vormen van verbindingen met formule (I) tot (I-32). Bijvoorbeeld een tautomere vorm van de volgende verbinding:

5

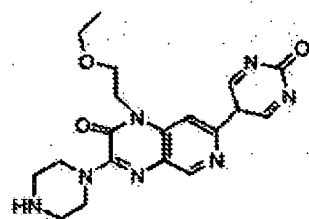


kan weergegeven zijn door:

10



of



De verschillende verhoudingen van de tautomeren in vaste en vloeibare vorm is afhankelijk van de verscheidene substituenten op het molecuul alsmede de toegepaste bijzondere kristallisatietechniek ter isolatie van een verbinding.

15

E. Zouten

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen in de vorm van zouten afgeleid van anorganische of organische zuren worden toegepast. Afhankelijk van de bijzondere verbinding kan een zout van de verbinding voordelig zijn vanwege één of meer van de fysische eigenschappen van het zout zoals een verhoogde farmaceutische stabiliteit bij verschillende temperaturen en vochtigheidsgraden dan wel een wenselijke oplosbaarheid in water of in olie. In sommige gevallen kan een zout van een verbinding tevens worden toegepast als hulpmiddel bij de isolatie, zuivering en/of scheiding van de verbinding.

20

Wanneer een zout bedoeld is voor toediening aan een patiënt (in tegenstelling tot bijvoorbeeld de toepassing in een in vitro context) is het zout bij voorkeur een farmaceutisch aanvaardbaar zout. De term "farmaceutisch aanvaardbaar zout" heeft betrekking op een zout bereid door het combineren van een verbinding met formule (I) tot (I-32) met een zuur waarvan het anion of een base waarvan het kation in het algemeen beschouwd wordt als geschikt voor humane consumptie. Farmaceutisch aanvaardbare zouten zijn bijzonder geschikt als producten van de methode van de onderhavige uitvinding vanwege hun grotere oplosbaarheid in water vergeleken met de verwante onderbinding. Voor gebruik in medicijnen zijn de zouten van de verbindingen volgens de uitvinding niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten. Zouten die binnen de term "farmaceutisch aanvaardbare zouten" vallen hebben betrekking op niet-toxische zouten van de verbindingen volgens de uitvinding die in het algemeen bereid zijn door omzetting van de vrije base met een geschikt organisch of anorganisch zuur.

Geschikte farmaceutisch aanvaardbare zuur-additiezouten van de verbindingen van de onderhavige uitvinding zo mogelijk omvatten die welke afgeleid zijn van anorganische zuren zoals chloorwaterstof, broomwaterstofzuur, fluorwaterstofzuur, boorzuur, fluorboorzuur, fosforzuur, metafosforzuur, salpeterzuur, carbonzuur, sulfonzuur en zwavelzuren en organische zuren zoals azijnzuur, benzeensulfonzuur, benzoëzuur, citroenzuur, ethaansulfonzuur, fumaarzuur, gluconzuur, glycolzuur, isothionzuur, melkzuur, lactobionisch zuur, maleïnezuur, appelzuur, methaansulfonzuur, trifluormethaansulfonzuur, barnsteen zuur, tolu eensulfonzuur, wijnsteen zuur en trifluorazijnzuren. Geschikte organische zuren omvatten in het algemeen bijvoorbeeld alifatische, cycloalifatische, aromatische, aralifatische, heterocyclische, carbonzuur- en sulfonzuurklassen van organische zuren.

Specifieke voorbeelden van geschikte organische zuren omvat acetaat, trifluoracetaat, formiaat, propionaat, succinaat, glycolaat, gluconaat, digluconaat, lactaat, malaat, wijnsteen zuur, citraat, ascorbaat, glucuronaat, maleaat, fumaraat, pyruvaat, aspartaat, glutamaat, benzoaat, antranilzuur, mesylaar, steeraat, salicylaar, p-hydroxybenzoaat, fenylacetaat, mandelaat, embonaat (pamoaat), methaansulfonaat, ethaansulfonaat, benzeensulfonaat, pantothenaat, tolu eensulfonaat, 2-hydroxyethaansulfonaat, sulfanilaat, cyclohexylaminosulfonaat, algeenzuur, β -hydroxyboterzuur, galactaraat, galacturonaat, adipaar, alginaat, butyraat, camforaar, kamersulfonaat, cyclopentaaanpropionaat, dodecylsulfaar, glycoheptanoaat, glycerofosfaar, heptanoaat, hexanoaat, nico-

tinaat, 2-naftaleensulfonaat, oxalaat, palmoaat, pectinaat, 3-fenylpropionaat, picraat, pivalaat, thiocynaat en undecanoaat.

In een andere uitvoeringsvorm omvatten voorbeelden van geschikte additiezzouten het acetaat, aspartaat, benzoaat, besylaat, bicarbonaat/carbonaat, bisulfaat/sulfaat, bo-
 5 raat, camsyaat, citraat, edisylaat, esylaat, formiaat, fumaraat, gluceptaat, gluconaat, glucuronaat, hexafluorfosfaat, hibenzaat, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydrojodide/jodide, isethionaat, lactaat, malaat, maleaat, nitraat, orotaat, oxalaat, palmitaat, pamoaat, fosfaat/waterstoffosfaat/diwaterstoffosfaat, sacharaat, stea-
 raat, succinaat, tartraat, tosylaat en trifluoracetaatzouten.

10 In een andere uitvoeringsvorm omvatten representatieve zouten benzeensulfo-
 naat, hydrobromide en hydrochloride.

Verder, daar waar de verbindingen van de onderhavige uitvinding een zure groep draagt kunnen geschikte farmaceutisch aanvaardbare zouten hiervan alkalimetaalzou-
 ten, b.v. natrium- of kaliumzouten; aardalkalimetaalzouten, b.v. calcium- of magnesi-
 15 umzouten; en zouten g evormd met geschikte organische liganden, b.v. quaternaire ammoniumzouten omvatten.

In een andere uitvoeringsvorm worden basische zouten gevormd uitgaande van basen die niet-toxische zouten vormen, waaronder aluminium, arginine, benzathine, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, meglumine, olamine, tromethamine
 20 en zinkzouten.

Organische zouten kunnen geproduceerd worden uitgaande van secundaire, terti-
 aire of quaternaire ammoniumzouten zoals tromethamine, diethylamine, N,N'-diben-
 zylethyleendiamine, chloorprocaïne, choline, diethanolamine, ethyleendiamine, meglumine (N-methylgucamine) en procaïne. Basische stikstof bevattende groepen
 25 kunnen gequaterniseerd worden met middelen zoals bijvoorbeeld klein alkyl (C₁ tot C₆) halogeniden (b.v. methyl-, ethyl-, propyl- en butylchloriden, bromiden en jodide), di-
 alkylsulfaten (b.v. dimethyl-, diethyl-, dibutyl- en diamylsulfaten), halogeniden met een
 lange keten (b.v. decyl-, lauryl-, myristyl- en stearylchloriden, -bromiden en -jodiden),
 arylalkylhalogeniden (b.v. benzyl- en fenethylbromiden) en andere.

30 In één uitvoeringsvorm omvatten zouten van de verbindingen van de onderhavige uitvinding chloorwaterstofzuur (HCl)-zouten, trifluoracetaat (CF₃COOH of "TFA")-
 zouten, mesylaatzouten en tosylaatzouten.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen met formule (I) tot (I-32) kunnen worden bereid door toepassing van één of meer van drie methoden:

- (i) door omzetting van de verbinding van één of meer van de formules (I) tot (I-32) met het gewenste zuur of de gewenste base;
- 5 (ii) door verwijdering van een zuur- of base-labiele beschermende groep van een geschikte precursor van de verbinding van één van de formules (I) tot (I-32) of door ringopening van een geschikte cyclische precursor, bijvoorbeeld een lacton of lactam, onder toepassing van het gewenste zuur of de gewenste base; en
- 10 (iii) door omzetting van één zout van de verbinding met formule (I) tot (I-32) in een ander zout door omzetting met een geschikt zuur of geschikte base of door middel van een geschikte ionenuitwisselende kolom.

Alle drie reacties worden gewoonlijk in oplossing uitgevoerd. Het verkregen zout kan uitprecipiteren en wordt verzameld door filtratie dan wel door afdampen van het oplosmiddel worden teruggewonnen. De ionisatiegraad in het resulterende zout kan
15 variëren van volledig geïoniseerd tot nagenoeg niet geïoniseerd.

F. Methoden van behandeling

De onderhavige uitvinding omvat verder methoden voor de behandeling van een
20 ziekte in een patiënt die een dergelijke ziekte heeft of vatbaar is voor een dergelijke ziekte door toediening aan de patiënt van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) zoals hierboven weergegeven. In één uitvoeringsvorm is de behandeling een preventiebehandeling. In een andere uitvoeringsvorm is de behandeling een palliatieve behandeling. In een andere uitvoerings-
25 vorm is de behandeling een hersdtelbehandeling.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte een door PDE5 gemedieerde ziekte. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte een door cGMP gemedieerde ziekte-toestand. Een ziekte-toestand waarvan bijvoorbeeld onvoldoende cGMP een hoofdcomponent is en waarvan de productie of werking gemoduleerd is in respons op het PDE5-enzym zou
30 derhalve beschouwd worden als een door cGMP gemedieerde aandoening.

De ziekte-toestanden die volgens de onderhavige uitvinding behandeld kunnen worden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cardiovasculaire ziekten, metabolische

ziekten, ziekten aan het centrale zenuwstelsel, pulmonaire ziekten, seksuele disfunctie, pijn en renale disfunctie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een cardiovasculaire ziekte-toestand gekozen uit de groep bestaande uit hypertensie (waaronder essentiële hypertensie, pulmonaire hypertensie, pulmonaire arteriële hypertensie, secundaire hypertensie, geïsoleerde systolische hypertensie, hypertensie geassocieerd met diabetes, met atherosclerose geassocieerde hypertensie en renovasculaire hypertensie); complicaties die geassocieerd zijn met hypertensie (waaronder vasculair orgaanletsel, congestieve hartfalen, angina, beroerte, glaucoom en een beschadigde nierfunctie); valvulaire insufficiëntie; stabiele, instabiele en variant (Prinzmetal) angina; perifere vasculaire ziekte; myocardiaal infarct; beroerte (waaronder herstel van een beroerte); tromboëmbolische ziekte; restenose; arteriosclerose; atherosclerose; angiostenose na een bypassingreep; angioplastie (waaronder percutane transluminale angioplastie en percutane transluiminale coronaire angioplastie); hyperlipidemie; hypoxische vasoconstrictie; vasculitis (waaronder Kawasaki-syndroom); hartfalen (waaronder congestief hartfalen, gedecompenseerd hartfalen, systolisch hartfalen, diastolisch hartfalen, linker ventriculair hartfalen, rechter ventriculair hartfalen en linker ventriculair hypertrofie); het symptoom van Raynaud; pre-eclampsia; door zwangerschap geïnduceerde hoge bloeddruk; cardiomyopathie en arteriële occlusieve aandoeningen.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand hypertensie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand pulmonaire hypertensie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand pulmonaire arteriële hypertensie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand hartfalen.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand diastolisch hartfalen.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand systolisch hartfalen.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand angina.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand trombose.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand beroerte.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een ziekte-toestand die geassocieerd is met endotheliale disfunctie (waaronder ziekte-toestanden die gekozen zijn uit de groep bestaande uit atherosclerotische letsels, myocardiaal ischemie, perifere ischemie, valvulaire insufficiëntie, pulmonaire arteriële hypertensie, angina, samenklont-

ringen, vasculaire complicaties na vasculaire bypassingreep, vasculaire dilatatie, vasculaire repermeabilisatie, en harttransplantatie).

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een metabolische ziekte-toestand die gekozen is uit de groep bestaande uit het syndroom X (tevens bekend als metabolisch syndroom); diabetes (waaronder type I en type II diabetes); insulineresistentie; syndromen van insulineresistentie (waaronder insulinerceptoraandoeningen, Rabson-Mendenhall-syndroom, leprechaunisme, Kobberling-Dunnigan-syndroom, Seip-syndroom, Lawrence-syndroom, Cushing-syndroom, acromegalie, feochromocytoma, glucagonoma, primaire aldosteronisme, somatostatinoma, lipoatrofische diabetes, β -celtoxine geïnduceerde diabetes, ziekte van Grave, Hashimoto's thyroïditis en idiopathische ziekte van Addison); beschadigde glucosetolerantie; diabetische complicaties (waaronder diabetische gangreen, diabetische artropathie, diabetische nefropathie, diabetische glomerulosclerose, diabetische deramtopathie, diabetische neuropathie, perifere diabetische neuropathie, diabetische cataract en diabetische retinopathie); hyperglycemie en obesitas.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand insulineresistentie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand nefropathie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een ziekte van het centrale zenuwstelsel gekozen uit de groep bestaande uit dementie, waaronder vasculaire dementie en AIDS-geïnduceerde dementie; ruggenmergletsel; hoofdletsel; traumatisch hersenletsel; hypoglycemisch neuronale beschadiging; craniocerebraal trauma; cerebraal infarct; cerebrovasculair ongeluk; concentratieaandoeningen; chronische degeneratieve aandoeningen waaronder ziekte van Alzheimer; ziekte van Parkinson, waaronder idiopathische en door geneesmiddel geïnduceerde ziekte van Parkinson; amyotrofe laterale sclerose; amyolaterale sclerose; ziekte van Huntington waaronder Chorea van Huntington; spierspasmen en aandoeningen geassocieerd met spierspasticiteit waaronder tremoren, epilepsie, convulsies; onrustige benensyndroom; multiple sclerose; ziekte van Creutzfeld-Jacob; slaapaandoeningen waaronder narcolepsie; cognitieve aandoeningen waaronder cognitieve aandoeningen gerelateerd aan schizofrenie; psychose, schizofrenie; onthoudingsverschijnselen met betrekking tot een bepaalde stof waaronder onthoudingsverschijnselen afkomstig van stoffen zoals opioaten, nicotine, tabaksproducten, alcohol, benzodiazepinen, cocaïne, slaapmiddelen, hypnotica; angstgevoelens, waaronder gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, panische stoornis.

nis, post-traumatische stressstoornis en obsessieve dwangneurose; concentratiestoornis/hyperactiviteitsstoornis, gedragsstoornis; gemoedsstoornissen waaronder depressie, mania, bipolaire stoornissen; trigeminale neuralgia, gehoorverlies, tinnitus, emesis, hersenoedeem, tardieve diskinesie; en migraine waaronder migrainehoofdpijn.

5 In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand de ziekte van Alzheimer.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand de ziekte van Parkinson.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand amyolaterale sclerose.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een cerebraal infarct.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een concentratiestoornis.

10 In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een beroerte.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding verder methoden voor het bevorderen van het functioneel herstel na hersenletsel. In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding methoden voor het bevorderen van het functionele herstel na een craniocerebraal trauma. In een andere uitvoeringsvorm omvat
15 de onderhavige uitvinding verder methoden voor het bevorderen van functioneel herstel na een beroerte. (Ren, J.N., Finklestein, S.P., Tate, B., Stephenson, D.T., Seeger, T.F. en Menniti, F.S. The PDE5-inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action 582.15 Society for Neuroscience, 36th Annual meeting 2006).

20 In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding verder methoden voor het bevorderen van het herstel van zenuwen, waaronder herstel van zenuwen na een beroerte zoals herstel van zenuwen na een coronaire aderbypasstransplantatie (CABG), gerelateerde beroerte; herstel van zenuwen na traumatisch hersenletsel; herstel van zenuwen na cerebrale ischemie, waaronder cerebrale ischemie gerelateerd met
25 CABG; herstel van zenuwen gerelateerd aan multi-infarctdementie; en neuroherstel gerelateerd aan post-CABG-dementie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een concentratiestoornis.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een pulmonaire ziekte toestand die gekozen is uit de groep bestaande uit astma; acuut ademhalingsyndroom; cystische
30 fibrose; chronische obstructieve pulmonaire ziekte; bronchitis; en chronische omkeerbare pulmonaire obstructie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand pijn. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte toestand een acute pijn. Voorbeelden van acute pijn omvatten

acute pijn geassocieerd met letsel of een chirurgische ingreep. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand chronische pijn. Voorbeelden van chronische pijn omvatten neuropathische pijn (waaronder postherpetische neuralgia en pijn geassocieerd geassocieerd met perifere, kanker of diabetische neuropathie), carpal tunnel syndroom, rugpijn (waaronder pijn geassocieerd met hernia of breuk van intervertebrale schijven of afwijkingen van de lumbale facetgewrichten, sacroiliacusgewrichten, paraspinaal spieren of het posterieure longitudinale ligament), hoofdpijn, kankerpijn (waaronder aan tumor gerelateerde pijn zoals beenderpijn, hoofdpijn, gezichtspijn of viscerale pijn) of pijn geassocieerd met kankertherapie (waaronder postchemotherapiesyndroom, chronisch postchirurgisch pijnsyndroom, postbestralingssyndroom, pijn geassocieerd met immunotherapie of pijn geassocieerd met hormonetherapie), artritis pijn (waaronder osteoarthritis- en reumatoïde artritispijn), chronische postchirurgische pijn, postherpetische neuralgia, trigeminale neuralgia, HIV-neuropathie, pijn van de fantoomledemaat, centrale post-beroertepijn en pijn geassocieerd met chronische alcoholisme, hypothyroïdisme, uremia, multiple sclerose, ruggenmergletsel, ziekte van Parkinson, epilepsie en vitaminedeficiëntie. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand nociceptieve pijn (waaronder pijn afkomstig van het centrale zenuwstelseltrauma, verstuikingen, verbrandingen, myocardiaal infarct en acute pancreatitis, post-operatieve pijn (pijn na elk type chirurgische ingreep), posttraumatische pijn, nierkoliek, kankerpijn en rugpijn). In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand pijn geassocieerd met ontsteking (waaronder artritis pijn (zoals osteoarthritis en reumatoïde ziektepijn), ankyloserende spondylitis, viscerale pijn (waaronder ontsteking van de darmziekte, maagslokdarmreflux, dyspepsie, syndroom van de irriteerbare darm, functioneel abdominaal pijnsyndroom, ziekte van Crohn, ileïtis, ulceratieve colitis, dysmenorrhea, cystitis, pancreatitis en pelvispijn). In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand pijn resulterende van spier-skeletstoornissen (waaronder myalgie, fibromyalgie, spondylitis, seronegatieve (niet-reumatoïde) artropathieën, niet-gewrichtsreuma, dystrofieopathie, glycogenolyse, polymyositis en pyomyositis). In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand gekozen uit de groep bestaande uit hart en vasculaire pijn (waaronder pijn veroorzaakt door angina, myocardiaal infarct, mitrale stenose, pericarditis, symptoom van Raynaud, sclerodoma en skeletspierischemie). In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand gekozen uit de groep bestaande uit hoofdpijn (waaronder migraine zoals migraine met aura en migraine zonder aura), clusterhoofdpijn, spanningstype

hoofdpijn, gemengde hoofdpijn en hoofdpijn geassocieerd met vasculaire aandoeningen; orofaciale pijn waaronder dentale pijn, otische pijn, syndroom van de mondverbranding en temporomandibulaire myofasciale pijn).

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een seksuele disfunctie (waaronder seksuele disfunctie gekozen uit de groep bestaande uit iompotentie (organische of psychische); mannelijke erectiele disfunctie; clitorale disfunctie; seksuele disfunctie na ruggenmergletsel; vrouwelijke seksuele opwindingsstoornis; vrouwelijke seksuele orgasmedisfunctie; vrouwelijke seksuele pijnstoornis; en vrouwelijke hypoactieve seksuele libidostoornis).

10 In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand mannelijke erectiele disfunctie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand renale disfunctie (waaronder renale disfunctie gekozen uit de groep bestaande uit acuut renaal falen, chronisch renaal falen; nefropathie (zoals diabetische nefropathie); tubuloïnterstitiale aandoeningen; glomerulopathie; en nefritis. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een kankerziekte-toestand die gekozen is uit de groep bestaande uit kankerachtige cachexia; tumormetastase en neoplasie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand osteoporose.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een gastroïntestinale ziekte-toestand die gekozen is uit de groep bestaande uit de notenkrakerslok darm; anale fissure; aandoeningen van de beweeglijke darm; het syndroom van de irriteerbare darm, de ziekte van Crohn en haemorrhoiden. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een urologische ziekte-toestand die gekozen is uit de groep bestaande uit de overactieve blaas; uitgangsobstructie van de blaas; incontinentie en goedaardige prostaathyperplasie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een huidziekte die gekozen is uit psoriasis; urticaria en huidnecrose.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een oftalmische ziekte die gekozen is uit retinale ziekte; maculaire degeneratie en glaucoom.

30 In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand nitraatintolerantie.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand kaalheid.

In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand een gynaecologische ziekte-toestand gekozen uit de groep bestaande uit dysmenorrhoea (primair en secundair);

onvruchtbaarheid en voortijdige weeën. In een andere uitvoeringsvorm is de ziekte-toestand secundaire dysmenorrhoea.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding verder methoden voor het induceren van gewichtsverlies of behoud van gewichtsverlies in een patiënt door toediening aan de patiënt van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding met formule (I) tot (I-32).

G. Patiënten

De methoden en verbindingen van de onderhavige uitvinding zijn geschikt voor gebruik met bijvoorbeeld zoogdierpatiënten zoals de mens, andere primaten (b.v. apen en chimpansees), huisdieren (b.v. honden, katten en paarden), boerderijdieren (b.v. geiten, schapen, varkens, vee), laboratoriumdieren (b.v. muizen en ratten) en wilde en dierentuindieren (b.v. wolven, beren, herten). In één uitvoeringsvorm is de patiënt een zoogdierpatiënt. In een andere uitvoeringsvorm is de patiënt een mens.

H. Hypothese over het mechanisme

Zonder aan een bepaalde theorie gebonden te willen zijn wordt gespeculeerd dat verbindingen met formule (I) tot (I-32) inhibitoren zijn van het PDE5-enzym. Verder wordt gespeculeerd dat de verbindingen met formule (I) tot (I-32) de werking remmen van het PDE5-enzym hetgeen leidt tot een toename in intracellulaire cGMP-niveaus. Deze toename in intracellulaire cGMP-niveaus reduceert intracellair calciumsignaalafgever, hetgeen op zijn beurt resulteert in vasculaire gladde spierrelaxatie en een reductie in bloeddruk.

I. Toediening en dosering

Gewoonlijk wordt een verbinding beschreven in deze aanvraag toegediend in een hoeveelheid die werkzaam is voor het remmen van PDE5. De verbindingen van de onderhavige uitvinding worden toegediend via elke geschikte route in de vorm van een farmaceutische samenstelling die aangepast is aan deze route en in een dosering die werkzaam is voor de bedoelde behandeling. Therapeutisch werkzame doseringen van de verbindingen die nodig zijn ter vermindering of voor het stopzetten van de progressie van of ter behandeling van medische toestand zijn reeds vastgesteld door een deskun-

dige die gebruik maakt van preklinische en klinische benaderingen die de arts vertrouwd zijn.

Het doseringsregime voor de verbindingen en/of samenstellingen die de verbindingen bevatten is op een verscheidenheid van factoren gebaseerd waaronder het type, leeftijd, gewicht, geslacht en medische toestand van de patiënt de ernst en de ziekte-toestand, de wijze van toediening en de activiteit van de bepaalde toegepaste verbinding. Dus kan het doseringsregime binnen ruime grenzen variëren. Doseringniveaus in de orde van grootte van ongeveer 0,01 mg tot ongeveer 100 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag zijn nuttig bij de behandeling van de boven aangegeven ziekte-toestanden. In één uitvoeringsvorm is de totale dagelijkse dosering van de verbinding met formule (I) tot (I-32) (toegediend in enkelvoudige of verdeelde doseringen) gewoonlijk van ongeveer 0,01 tot ongeveer 100 mg/kg. In een andere uitvoeringsvorm is de totale dagelijkse dosering van de verbinding met formule (I) tot (IX) van ongeveer 0,1 tot ongeveer 50 mg/kg en in een andere uitvoeringsvorm van ongeveer 0,5 tot ongeveer 30 mg/kg (ofwel mg verbinding met formule (I) tot (I-32) per kg lichaamsgewicht). In één uitvoeringsvorm is de dosering van 0,01 tot 10 mg/kg/dag. In een andere uitvoeringsvorm is de dosering van 0,1 tot 1,0 mg/kg/dag. Doseringseenheidsamenstellingen kunnen dergelijke hoeveelheden of subveelvouden daarvan bevatten om de dagelijkse dosering te verkrijgen. In vele gevallen zal de toediening van de verbinding een aantal malen in een dag (gewoonlijk niet meer dan 4 maal) herhaald worden. Meerdere doseringen per dag kunnen gewoonlijk ter verhoging van de totale dagelijkse dosering desgewenst worden gebruikt.

Voor orale toediening kunnen de samenstellingen worden verschaft in de vorm van tabletten die 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 en 500 milligram van de actieve ingrediënt voor de symptomatische aanpassing van de dosering aan de patiënt die behandeld moet worden, worden verschaft. Een geneesmiddel bevat gewoonlijk ongeveer 0,01 mg tot ongeveer 500 mg van de actieve ingrediënt, in een andere uitvoeringsvorm ongeveer 1 mg tot ongeveer 100 mg van de actieve ingrediënt. Intraveneuze doseringen kunnen variëren van ongeveer 0,1 tot ongeveer 10 mg/kg/minuut gedurende een constante snelheidsinfusie.

J. Toepassing bij de bereiding van een geneesmiddel

In één uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding de verbindingen met formule (I) tot (I-32) voor de toepassing als een geneesmiddel (zoals een eenheidsdoserings-tablet of eenheidsdoseringscapsule). Het is vanzelfsprekend dat het geneesmiddel
 5 aanwezig kan zijn in combinatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers en/of andere actieve ingrediënten.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding de toepassing van één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) voor de toepassing als geneesmiddel (zoals een eenheidsdoserings-tablet of eenheidsdoseringscapsule) voor gebruik bij de be-
 10 handeling van één of meer van de ziekte-toestanden die in bovenstaande paragrafen waarbij methoden van behandeling besproken worden geïdentificeerd zijn.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de uitvinding de toepassing van één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van hypertensie.

15

K. Farmaceutische samenstellingen

Voor de behandeling van de ziekte-toestanden die hierboven aangegeven zijn kunnen de verbindingen met formule (I) tot (I-32) worden toegediend als sverbinding per se. Op een andere wijze kunnen farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindin-
 20 gen met formule (I) tot (I-32) eveneens worden toegediend. In een andere uitvoeringsvorm kunnen de verbindingen met formule (I) tot (I-32) als mengsel van een verbinding per se en één of meer farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbinding per se worden toegediend.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding farmaceutische
 25 samenstellingen. Dergelijke farmaceutische samenstellingen omvatten verbindingen met formule (I) tot (I-32) aangeboden met ten minste één farmaceutisch aanvaardbare drager. De drager kan een vaste drager zijn, een vloeistof of beide zijn en kan worden geformuleerd met de verbinding als een eenheidsdoseringssamenstelling, bijvoorbeeld een tablet die 0,05 tot 95 gew.% van de verbindingen met formule (I) tot (I-32) kan
 30 bevatten. Verbindingen met formule (I) tot (I-32) kunnen gekoppeld zijn met geschikte polymeren als geneesmiddeldragers die in aanmerking komen. Andere farmaceutisch actieve stoffen kunnen eveneens aanwezig zijn.

De verbindingen met formule (I) tot (I-32) kunnen worden toegediend onder toepassing van elke geschikte route, bij voorkeur in de vorm van een farmaceutische samenstelling die aan een dergelijke route aangepast is en in een dosering die werkzaam is voor de bedoelde behandeling. De verbindingen en samenstellingen met formule (I) tot (I-32) kunnen bijvoorbeeld oraal, rectaal, parenteraal of topisch worden toegediend.

Orale toediening van een vaste doseringsvorm kan bijvoorbeeld worden aangeboden in afzonderlijke eenheden zoals harde of zachte capsules, pillen, cachets, zuigtabletten of tabletten die telkens een vooraf bepaalde hoeveelheid van ten minste één verbinding van de onderhavige uitvinding bevatten. In een andere uitvoeringsvorm kan de orale toediening plaatsvinden in een poeder of granulevorm. In een andere uitvoeringsvorm is de orale doseringsvorm sublinguaal zoals bijvoorbeeld een zuigtablet. In dergelijke vaste doseringsvormen worden de verbindingen met formule (I) tot (I-32) gewoonlijk met één of meer toevoegsels. In het geval van capsules, tabletten en pillen kunnen de doseringsvormen buffermiddelen omvatten dan wel kunnen zij met enterische bekledingen worden vervaardigd.

In een andere uitvoeringsvorm kan orale toediening in een vloeibare doseringsvorm zijn. Vloeibare doseringsvormen voor orale toediening omvatten bijvoorbeeld farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixirs die inerte verdunningsmiddelen die gewoonlijk op dit gebied worden gebruikt (b.v. water), bevatten. Dergelijke samenstellingen kunnen eveneens toevoegsels zoals bevochtigmiddelen, emulgeermiddelen, suspendeermiddelen, aroma's (b.v. zoet makende middelen) en/of parfums bevatten.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding een parenterale doseringsvorm. "Parenterale toediening" omvat bijvoorbeeld subcutane injecties, intraveneuze injecties, intraperitoneale, intramusculaire injecties, intrasternale injecties en infusie. Injecteerbare preparaten (b.v. steriele injecteerbare waterige of olie bevattende suspensies) kunnen volgens bekende methoden onder toepassing van geschikte dispergeermiddelen, bevochtigmiddelen en/of suspendeermiddelen worden geformuleerd.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding een topische doseringsvorm. Een "topische toediening" omvat bijvoorbeeld transdermale toediening zoals bijvoorbeeld via transdermale patches of iontoforeseapparaten, intraoculaire toediening of intranasale of inhalatietoediening. Samenstellingen voor topische toediening omvatten tevens bijvoorbeeld topische gels, sprays, zalven en crèmes. Een topische

formulering kan een verbinding omvatten die absorptie of penetratie van de actieve ingrediënt door de huid of andere aangetaste gebieden bevordert. Wanneer de verbindingen van de onderhavige uitvinding via een transdermaal apparaat worden toegediend kan toedieningen tot stand worden gebracht onder toepassing van een patch van het reservoir en poreus membraantype dan wel van een vaste matrixsoort. Formuleringen die geschikt zijn voor topische toediening aan het oog omvatten bijvoorbeeld oogdruppels waarbij de verbinding van de onderhavige uitvinding in een geschikte drager opgelost of gesuspenderd is. Voor intranasale toediening of toediening via inhalatie worden de verbindingen met formule (I) tot (I-32) op geschikte in de vorming van een oplossing of een suspensie vanuit een pompsprayhouder die geperst wordt of door de patiënt gepompt wordt afgegeven dan wel worden zij aangeboden in de vorm van een aerosolspray afkomstig van een onder druk staande houder of een vernevelaar onder toepassing van een geschikt drijfmiddel.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding een rectale doseringsvorm. Een dergelijke rectale doseringsvorm kan bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil voorkomen.

Andere dragermaterialen en wijzen van toediening die op farmaceutisch gebied bekend zijn kunnen eveneens worden gebruikt. Farmaceutische samenstellingen van de uitvinding kunnen volgens bekende technieken in de farmacie worden bereid zoals bijvoorbeeld een werkzame formulering en toedieningsprocedures. De bovenstaande overwegingen met betrekking tot de werkzame formuleringen en toedieningsprocedures zijn uit de stand der techniek bekend en zijn in standaardtekstboeken beschreven. Formulering van geneesmiddelen wordt bijvoorbeeld besproken in Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., red., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; en Kibbe, et al., red., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3e druk), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

L. Combinaties en combinatietherapie

Eén of meer verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen alleen of in combinatie met andere therapeutische middelen bij de behandeling van verschillende ziekte toestanden of aandoeningen die hierboven besproken zijn worden toegepast. De één of meer verbindingen van de onderhavige uitvinding en andere therapeutische mid-

delen kunnen simultaan worden toegediend (hetzij in dezelfde doseringsvorm hetzij in afzonderlijke doseringsvormen) of kunnen zij achter elkaar worden toegediend. Dientengevolge, in één uitvoeringsvorm, omvat de onderhavige uitvinding methoden voor de behandeling van een ziekte-toestand in een patiënt die een dergelijke ziekte heeft of
 5 voor een dergelijke ziekte vatbaar is, door toediening aan de patiënt van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) en één of meer additionele therapeutische middelen. In een andere uitvoeringsvorm omvat de onderhavige uitvinding een farmaceutische samenstelling die één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) één of meer additionele therapeutische middelen en
 10 een farmaceutisch aanvaardbare drager omvat.

Bijvoorbeeld, in één uitvoeringsvorm, kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) met aspirine worden toegediend.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer diuretica. Voorbeelden van geschikte diuretica omvatten hydrochloorthiazide (zoals bijvoorbeeld MICROZIDETM of ORETICTM), hydroflumethiazide (zoals bijvoorbeeld SALURONTM), bemetanide (zoals bijvoorbeeld BUMEXTM), tosemide (zoals bijvoorbeeld DEMADTM), metolazon (zoals bijvoorbeeld ZAROXOLYNTM), chloorthiazide (zoals bijvoorbeeld DIURILTM, ESIDRIXTM of HYDRODIURILTM), triamterene (zoals bijvoorbeeld DYRENIUMTM),
 15 ethacrynzuur (zoals bijvoorbeeld EDRECRINTM), chloorthalidon (zoals bijvoorbeeld HYGROTONTM), furosemide (zoals bijvoorbeeld LASIXTM), indapamide (zoals bijvoorbeeld LOZOLTM), of amiloride (zoals bijvoorbeeld MIDAMORTM of MODURETICTM).
 20

In één uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer angiotensine omzettende enzyminhibitoren. Voorbeelden van geschikte angiotensine omzettende enzyminhibitoren omvatten quinapril (zoals bijvoorbeeld ACCUPRILTM), perindopril (zoals bijvoorbeeld ACETONTM), captopril (zoals bijvoorbeeld CAPOTENTM), enalapril (zoals bijvoorbeeld VASOTECTM), ENALAPRILATTM, ramipril (zoals bijvoorbeeld ALTACETM),
 25 cilazapril, delapril, fosenopril (zoals bijvoorbeeld MONOPRILTM), zofenopril, indolapril, benazepril (zoals bijvoorbeeld LOTENSINTM), lisinopril (zoals bijvoorbeeld PRINNIVILTM en ZESTRILTM), spirapril, trandolapril (zoals bijvoorbeeld MAVIKTM),
 30

perindopril, pentopril, moexipril (zoals bijvoorbeeld UNIVASCTM), fasidotril, S-allylmercaptocaptopril en pivopril.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer angiotensine-II-receptorblokkers.

5 Voorbeelden van geschikte angiotensine-II-receptorblokkers omvatten candesartan (zoals bijvoorbeeld ATACANDTM), eprosartan (zoals bijvoorbeeld TEVETENTM), irbesartan (zoals bijvoorbeeld AVEPROTM), losartan (zoals bijvoorbeeld COZAARTM), olmesartan, olmesartan medoxomil (zoals bijvoorbeeld BENICARTM), tasosartan, telmisartan (zoals bijvoorbeeld MICARDISTM), valsartan (zoals bijvoorbeeld DIO-

10 VANTM), zolasartan, FI-6828K, RNH-6270, UR-7198, Way-126227, KRH-594, TAK-536, BRA-657 en TA-606.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen van formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer calciumkanaalblokkers. Voorbeelden van geschikte calciumkanaalblokkers omvatten nifedipine (zoals bijvoorbeeld

15 ADALATTM, ADALAT CCTM en PROCARDIATM), verapamil (zoals bijvoorbeeld CALANTM, COVERA-HSTM, ISOPTIN SRTM en VERELANTM), diltiazem (zoals bijvoorbeeld CARDIZEMTM, CARDIZEM CDTM, CARDIZEM LATM, CARDIZEM SRTM, DILACCORTM, TIAMATETM en TIAZACTM), isradipine (zoals bijvoorbeeld DYNACIRCTM en DYNACIRC CRTM), amlodipine (zoals bijvoorbeeld NOR-

20 VASCTM), felodipine (zoals PLENDILTM), nisoldipine (zoals bijvoorbeeld SULARTM), bepridil (zoals bijvoorbeeld VASCORTM), vatanadipine, clevidipine, lercanidipine, diltiazem en NNC-55-0396.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer betablokkers. Voorbeelden van

25 geschikte betablokkers omvatten timolol (zoals bijvoorbeeld BLOCARDENTM), carteolol (zoals bijvoorbeeld CARTROLTM), carvedilol (zoals bijvoorbeeld COREGTM), nadolol (zoals bijvoorbeeld CORGARDTM), propanolol (zoals bijvoorbeeld INNOPRAX XLTM), betaxolol (zoals bijvoorbeeld KERLONETM), penbutolol (zoals bijvoorbeeld LEVATOLTM), metoprolol (zoals bijvoorbeeld LOPRESSORTM en

30 TROPOL-XLTM), atenolol (zoals bijvoorbeeld TENORMINTM), pindolol (zoals bijvoorbeeld VISKENTM) en bisoprolol.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer alfablokkers. Voorbeelden van

geschikte alfablokkers omvatten prazosin, doxazosin (zoals bijvoorbeeld CARDURATM), fenoxymetazoline (zoals bijvoorbeeld DIBENZYLINTM), terazosin (zoals bijvoorbeeld HYTRINTM), CRDI-93/478 en CR-2991.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer alfa-betablokkers. Een voorbeeld van een geschikte alfa-betablokker is labetalol (zoals bijvoorbeeld NORMODYNETM of TRANDATETM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer aldosteronreceptorantagonisten. Voorbeelden van geschikte aldosteronreceptorantagonisten omvatten eplerenon (zoals bijvoorbeeld INSPIRATM) of spironolacton (zoals bijvoorbeeld ALDACTONETM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer renine-inhibitoren. Voorbeelden van geschikte renine-inhibitoren omvatten alliskiren (SPP 100), SPP-500/600 en YS-004-39.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer centrale antiadrenergica. Voorbeelden van geschikte centrale antiadrenergica omvatten methyldopa (zoals bijvoorbeeld ALDOMETTM), clonidine (zoals bijvoorbeeld CATAPRESTM of CATAPRES-TTSTM), guanfacine (zoals bijvoorbeeld TENEXTM), en guanabenz (zoals bijvoorbeeld WYTENSINETM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer glycosiden/inotrope middelen. Een voorbeeld van een geschikt glycoside/inotroop middel is digoxine (zoals bijvoorbeeld LANOXINTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer humane B-type natriuretische peptiden (hBNP) zoals bijvoorbeeld nesiritide (zoals bijvoorbeeld NATRECORTM).

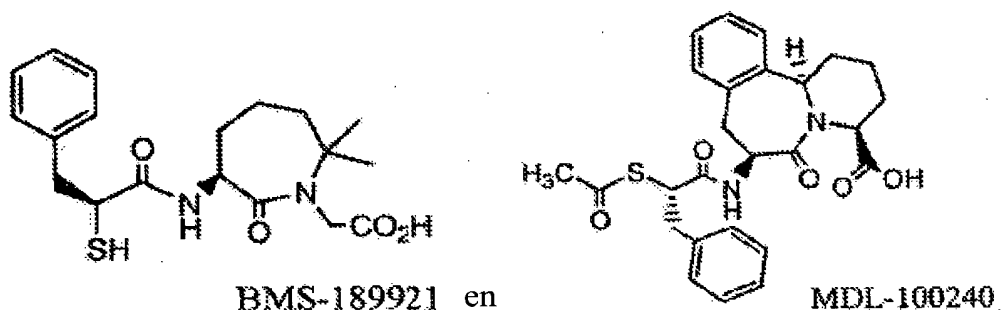
In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer organische nitraten of een NO-donor. "Stikstofoxydonor" heeft betrekking op een verbinding die een stikstofmonoxide-species doneert, afgift en/of direct of indirect overdraagt en/of de endogene productie van stikstofoxyde of van endothelium afgeleide relaxerende factor (EDRF) in vivo sti-

muleert en/of endogene niveaus van stikstofoxide of EDRF in vivo verhoogt. Tevens omvat deze verbindingen die substraten zijn voor stikstofoxidesynthase. Voorbeelden van geschikte stikstofoxidedonoren omvatten S-nitrosothiolen, nitrieten, nitraten, N-oxo-N-nitrosaminen, SPM 3672, SPM 5185, SPM 5186 en analoga hiervan, natriumnitroprusside, nitroglycerol, isosorbidedinitraat, isosorbidemononitraat, molsidomine, SIN-1 en substraten van de verscheidene isoenzymen van stikstofoxidesynthase.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer oplosbare guanylaatcyclaseactivator ("sGCa"). Een voorbeeld van een geschikte oplosbare guanylaatcyclaseactivator is BAY-41-8543.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer bradykineagonisten.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer neutrale endopeptidase-inhibitoren. Voorbeelden van geschikte neutrale endopeptidase-inhibitoren omvatten omapatrilat, fasidotril, mixanpril, sampatrilat, Z13752A,



In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer endothelineantagonisten. Voorbeelden van geschikte endothelineantagonisten omvatten ambrisentan, darusenta, J-104132, SPP-301, TBC-3711, YM-62899, YM-91746 en BMS-193884.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym-A-reductase-inhibitoren. Voorbeelden van geschikte 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym-A-reductase-inhibitoren omvatten fluvastatine (zoals bijvoorbeeld LESCOLTM), atorvastatine (zoals bijvoorbeeld LIPITORTM), lovastatine (zoals bijvoorbeeld

beeld ALTOCORTM of MEVACORTM), pravastatine (zoals bijvoorbeeld PRAVA-
CHOLTM), rosuvastatine (zoals bijvoorbeeld CRESTORTM), en simvastatine (zoals
ZOCORTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I)
5 tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer nicotinezuurderivaten. Voorbeel-
den van geschikte niacine of nicotinezuurderivaten omvatten NIACORTM, NIAS-
PANTM, NICOLARTM en SLO-NIACINTM.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot
(I-32) mede worden toegediend met één of meer fibrinezuurderivaten. Voorbeelden van
10 geschikte fibrinezuurderivaten omvatten clofibraten (zoals bijvoorbeeld
ATROMID-STM), gemfibrozil (zoals bijvoorbeeld LOPIDTM) en fenofibraat (zoals bij-
voorbeeld TRICORTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I)
tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer galzuursekwestreermiddelen.
15 Voorbeelden van geschikte galzuursekwestreermiddelen omvatten colestipol (zoals
bijvoorbeeld COLESTIDTM), cholestyramine (zoals bijvoorbeeld LOCHOLESTTM,
PREVALITETM, QUESTRANTM en QUESTRAN LIGHTTM), colesevelam (zoals bij-
voorbeeld WELCHOLTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot
20 (I-32) mede worden toegediend met één of meer cholesterolabsorptie-inhibitoren. Een
voorbeeld van een geschikte cholesterolabsorptie-inhibitor is ezetimibe (zoals bijvoor-
beeld ZETIATM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I)
tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer cholesterylestertransportproteïne-
25 inhibitoren. Een voorbeeld van een geschikte cholesterylestertransportproteïne-inhibitor
is torcetrapib.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I)
tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer apicale natrium-afhankelijke gal-
zuurmedetransportmiddelinhibitoren. Voorbeelden van geschikte apicale natrium-af-
30 hankelijke galzuurmedetransportmiddelinhibitoren omvatten SD-5613, AZD7806 en
264W94.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I)
tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer alfa-glucosidase-inhibitoren. Voor-

beelden van geschikte alfa-glucosidase-inhibitoren omvatten miglitol (zoals bijvoorbeeld GLYSETTM) en acarbose (zoals bijvoorbeeld PRECOSETM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer biguaniden. Voorbeelden van geschikte biguaniden omvatten rosiglitazone (zoals bijvoorbeeld AVANDAMETTM) en metformine (zoals bijvoorbeeld GLUCOPHAGETM en GLUCOPHAGE XRTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer insulinen. Voorbeelden van geschikte insulinen omvatten HUMALOGTM, HUMALOG 50/50TM, HUMALOG 75/25TM, HUMULIN 50/50TM, HUMALIN 75/25TM, HUMALIN LTM, HUMALIN NTM, HUMALIN RTM, HUMALIN R U-500TM, HUMALIN UTM, ILETIN II LENTETM, ILETIN II NPHTM, ILETIN II REGULARTM, LANTUSTM, NOVOLIN 70/30TM, NOVILIN NTM, NOVILION RTM, NOVOLOGTM, VELOSULIN BRTM en EXUBERATM.

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer meglitniden. Voorbeelden van geschikte meglitniden omvatten repaglinide (zoals bijvoorbeeld PRANDINTM) en nateglinide (zoals bijvoorbeeld STARLIXTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer sulfonylureumverbindingen. Voorbeelden van geschikte sulfonylureumverbindingen omvatten glimepiride (zoals bijvoorbeeld AMARYLTM), glyburide (zoals bijvoorbeeld DIABETATM, GLYNASE PRESTABTM of MICRONASETM) en glizipide (zoals bijvoorbeeld GLUCOTROLTM en GLUCOTROL XLTM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer thiazolidinedionen. Voorbeelden van geschikte thiazolidinedionen omvatten pioglitazon (zoals bijvoorbeeld ACTOSTM) en rosiglitazone (zoals AVANDIATM).

In een andere uitvoeringsvorm kunnen één of meer verbindingen met formule (I) tot (I-32) mede worden toegediend met één of meer alfa-2-deltaliganden. Voorbeelden van geschikte alfa-2-deltaliganden omvatten gabapentin, pregabalin (zoals bijvoorbeeld LYRICATM), [(1R,5R,6S)-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]azijnzuur, 3-(1-aminomethylcyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazool-5-on, C-[1-(1H-tetrazool-5-

ylmethyl)cycloheptyl]methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl)azijnzuur, (1a,3a,5a)-(3-aminomethylbicyclo[3.2.0]hept-3-yl)azijnzuur, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyloctaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methylheptaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methylnonaan-5-ol en (3S,5R)-3-amino-5-methyloctaanzuur), (2S,4S)-4-(3-chloorfenoxyl)pyrrolidine en (2S,4S)-4-(3-fluorbenzyl)pyrrolidine.

M. Kits

De onderhavige uitvinding omvat verder kits die geschikt zijn voor gebruik bij de uitvoering van de methoden of behandeling of preventie die hierboven beschreven zijn.

10 In één uitvoeringsvorm bevat de kit een eerste doseringsvorm die één of meer van de verbindingen van de onderhavige uitvinding en een houder voor de dosering bevat, in hoeveelheden die voldoende zijn om de methoden van de onderhavige uitvinding uit te voeren.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de kit van de onderhavige uitvinding één of meer verbindingen van formule (I) tot (I-32) en een angiotensine omzettende enzym-inhibitor.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de kit van de onderhavige uitvinding één of meer verbindingen van formule (I) tot (I-32) en een angiotensine-II-receptorantagonist.

20 In een andere uitvoeringsvorm omvat de kit van de onderhavige uitvinding één of meer verbindingen van formule (I) tot (I-32) en een aldosteronreceptorantagonist.

In een andere uitvoeringsvorm omvat de kit van de onderhavige uitvinding één of meer verbindingen van formule (I) tot (I-32) en een NO-donor.

25 N. Bereidingen van een verbinding

Schemata

De uitgangsmaterialen die in de beschrijving worden gebruikt zijn in de handel verkrijgbaar dan wel kunnen zij onder toepassing van gebruikelijke methoden die de deskundigen op dit gebied bekend zijn worden bereid (bijvoorbeeld de methoden die

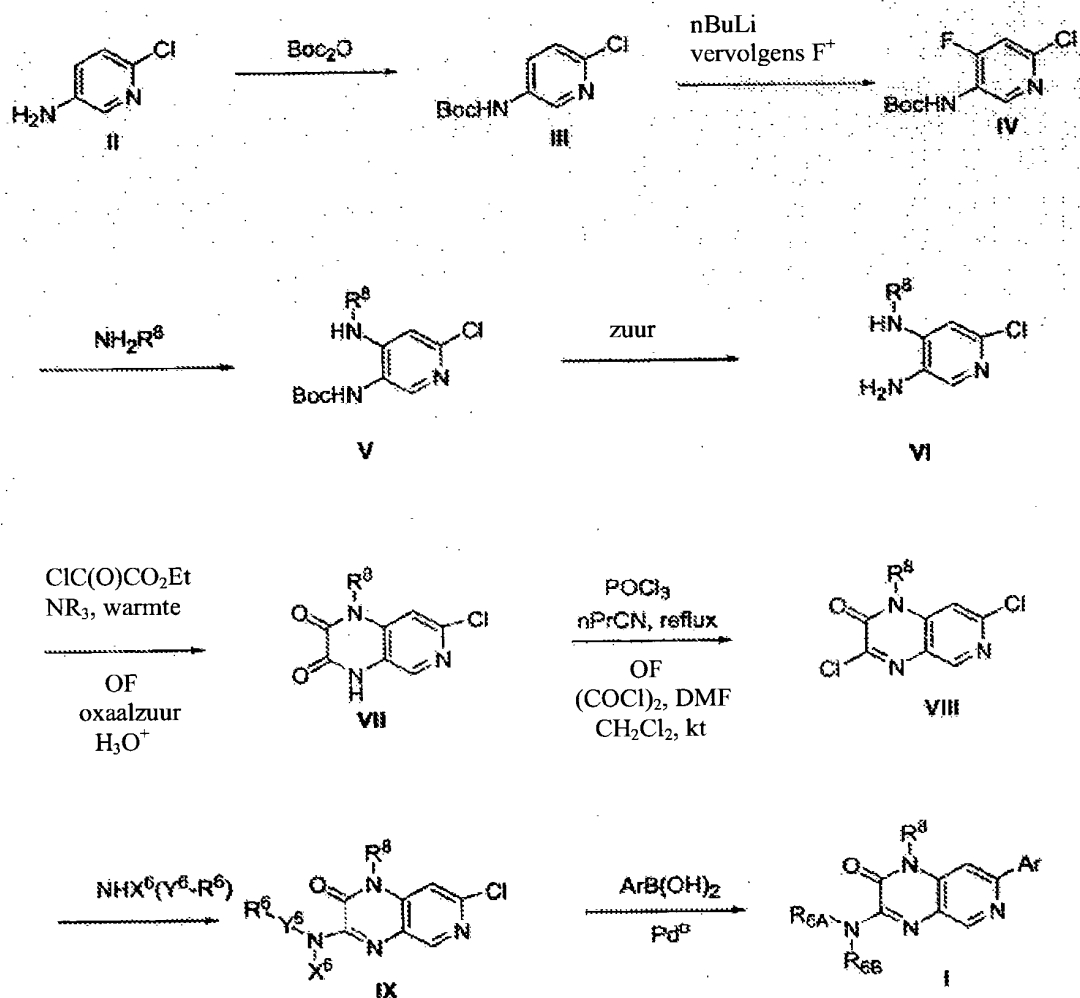
30 beschreven zijn in standaard referentieboekwerken zoals het COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (gepubliceerd door Wiley-Interscience)).

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen onder toepassing van de methoden geïllustreerd in de algemene syntheseschemata en experimentele procedures

die hieronder beschreven zijn, worden bereid. De algemene syntheseschemata zijn aangeboden ter illustratie en zijn niet beperkend bedoeld.

Schema 1

5



Schema 1 beschrijft een algemene procedure voor de bereiding van 7-arylpyrido[3,4-b]pyrazine met formule I.

10

Het uitgangsmateriaal was het in de handel verkrijgbare 6-chloorpyridine-3-amine **II**. 6-Chloorpyridine-3-amine **II** werd beschermd, bijvoorbeeld door omzetting tot tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** door behandeling met reagentia zoals bijvoorbeeld di-tert-butyldicarbonaat, (2E)-{[(tert-butoxycarbonyl)oxy]imino}(fenyl)-

acetonitril en tert-butylfenylcarbonaat. Deze reactie werd uitgevoerd in oplosmiddelen zoals dioxaan, tetrahydrofuran, water, ethylacetaat of dichloormethaan, bij aanwezigheid of afwezigheid van anorganische basen zoals kaliumcarbonaat of natriumbicarbonaat of organische basen zoals triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine of N,N-diisopropylethylamine bij temperaturen die van kamertemperatuur tot 110°C variëren.

tert-Butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** werd omgezet in tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat **IV** door metallering gevolgd door blussen met behulp van een elektrofile fluorbron.

Lithiëring werd tot stand gebracht door behandeling van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** met een organolithium zoals bijvoorbeeld n-butyllithium of tert-butyllithium bij aanwezigheid of afwezigheid van additieven zoals N,N,N',N'-tetramethylethyleendiamine in oplosmiddelen zoals diethylether of tetrahydrofuran bij temperaturen variërende van -80°C tot 0°C. Geschikte elektrofile fluorbronnen omvatten N-fluorbenzeensulfonimiden.

Toevoeging van primaire en benzylaminen aan tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat **IV** leverde aminen met formule **V**. Deze omzetting werd tot stand gebracht door behandeling van **IV** met aminen in oplosmiddelen zoals ethylalcohol, isopropylalcohol, dimethylformamide, dimethylaceetamide, toluen, dioxaan en dichloorethaan bij aanwezigheid of afwezigheid van anorganische basen zoals kaliumcarbonaat of natriumbicarbonaat of organische basen zoals triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine of N,N-diisopropylethylamine bij temperaturen variërende van kamertemperatuur tot 110°C. Aminen met formule **V** werden omgezet in diaminen met formule **VI** door verwijdering van de carbamaat beschermende groep onder standaardomstandigheden zoals beschreven in Green, T., Wuts, P. Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., tweede uitgave, 1991, blz. 309-405.

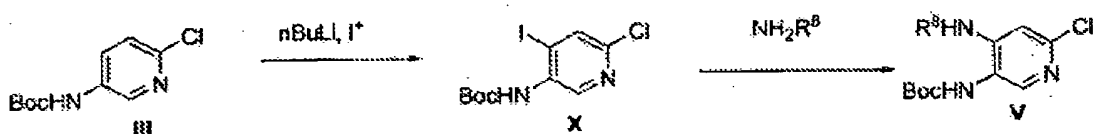
De diaminen met formule **VI** werden omgezet in de dionen met formule **VII** onder toepassing van verschillende reactieprocedures. In één procedure werd deze omzetting tot stand gebracht door verhitting onder terugvloeiakoeling van een waterige oplossing van **VI** bij aanwezigheid van oxaalzuur en een katalytische hoeveelheid van een mineraal zuur zoals HCl. Op een andere wijze werd deze omzetting tot structuur met formule **VII** tot stand gebracht door toevoeging van hetzij methylchlooroxoacetaat hetzij oxalylchloride aan een oplossing van **VI** bij aanwezigheid van een organische base zoals bijvoorbeeld triethylamine, 4-methylmorpholine of N,N-diisopropylethylamine, bij

0°C, gevolgd door opwarmen hetzij tot kamertemperatuur hetzij tot de refluxtemperatuur van het oplosmiddel. Geschikte oplosmiddelen omvatten toluen, dichloormethaan, dichloorethaan, dioxaan of tetrahydrofuran.

Het chloorimidaat met formule **VIII** werd bereid door middel van een aantal methoden. In één procedure werd een dion met formule **VII** tot reflux verhit bij aanwezigheid van fosforoxychloride en een faseoverdrachtskatalysator zoals tetraethylammoniumchloride. Geschikte oplosmiddelen voor deze reactie omvat propionitril of acetonitril. In een andere procedure werd de vorming van chloorimidaat **VII** tot stand gebracht door het oplossen van **VII** in een geschikt oplosmiddel zoals dichloormethaan, tetrahydrofuran of dioxaan en behandeling hiervan met oxalylchloride bij aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid van dimethylformamide tussen 0°C en kamertemperatuur.

De 6-aminopyrazinonen met formule **IX** werden bereid door de toevoeging van verschillende primaire en secundaire aminen aan chloorimidaat **VIII** bij aanwezigheid van een organische base zoals bijvoorbeeld triethylamine, 4-methylmorpholine of N,N-diisopropylethylamine bij temperaturen variërende van 0°C tot kamertemperatuur. Geschikte oplosmiddelen omvatten dichloormethaan, tetrahydrofuran en dioxaan. Vorming van het gewenste pteridinon met formule **I** werd uitgevoerd door middel van een standaard door palladium gekatalyseerde Suzuki-koppeling tussen chloride **IX** en geschikte boronzuren zoals beschreven in Miyaura, N., Suzuki, A.; Chem Rev. **1995**, 95, 2457-2483. Een oplossing van het chloride **IX** in een geschikt oplosmiddel zoals bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxaan werd onder terugvloeiokoeling verhit bij aanwezigheid van het gewenste boronzuur een anorganische base zoals bijvoorbeeld natriumcarbonaat of cesiumcarbonaat en een palladium(0)bron zoals bijvoorbeeld palladium(II)acetaat of tetrakis(trifenyfosfine)palladium waarbij verbindingen met formule **I** verkregen worden.

Schema 2

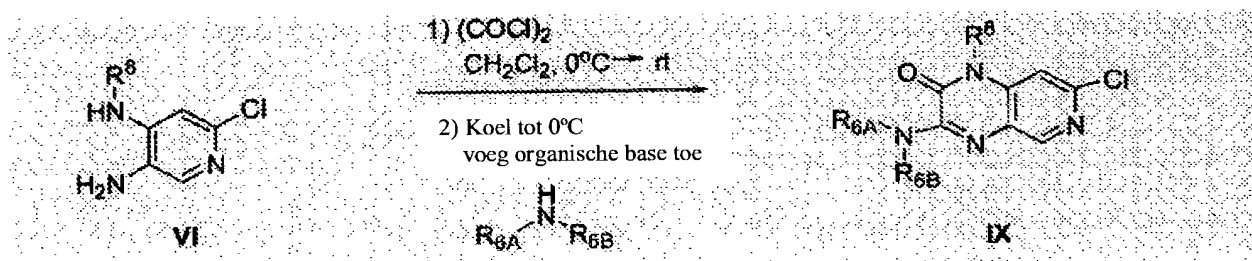


Schema 2 beschrijft een alternatieve omzetting van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** in aminen met formule **V**.

tert-Butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** werd omgezet in tert-butyl-6-chloor-4-joodpyridine-3-ylcarbamaat **X** door middel van metallering gevolgd door blussen met een elektrofile joodbron. Lithiëren werd tot stand gebracht door behandeling van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** met een organolithium zoals n-butyllithium of tert-butyl bij aanwezigheid of afwezigheid van additieven zoals bijvoorbeeld N,N,N',N'-tetramethylethyleendiamine in oplosmiddelen zoals diethylether of tetrahydrofuran bij temperaturen variërende van -80°C tot 0°C. Geschikte elektrofile joodbronnen omvatten moleculair jood en 1-joodpyrrolidine-2,5-dion. Toevoeging van primaire en benzylaminen aan tert-butyl-6-chloor-4-joodpyridine-3-ylcarbamaat **IV** leverde aminen met formule **V**.

Aminen met formule **X** werden omgezet in diaminen met formule **V** door middel van standaardkoppelingstechnieken zoals zij beschreven zijn in Ley, S., Thomas, A.; Angew. Chem. Int. Ed. **2003**, 42, 5400-5449. Een oplossing van jodide **X** in een geschikt oplosmiddel zoals tetrahydrofuran, dioxaan, toluen, benzeen, N,N-dimethylformamide, isopropanol, ethanol of propionitril werd met temperaturen variërende van kamertemperatuur tot de refluxtemperatuur geroerd bij aanwezigheid van het gewenste amine, een base zoals natriumcarbonaat, cesiumcarbonaat, kaliumfosfaat of natriumtert-butoxide en een palladium met ligand en/of een koperbron. Geschikte bronnen van palladium omvatten palladium(II)acetaat, tetrakis(trifenyldifosfine)palladium, dichloor-[1,1'-bis(difenyldifosfino)ferroceen]palladium(II)dichloormethaan en tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0). Geschikte liganden omvatten trifenyldifosfine, tri-2-furyldifosfine, 4,5-bis(difenyldifosfine)-9,9-dimethylxantheen, tricyclohexyldifosfine, tert-butyldifosfine en 2,2'-bis(difenyldifosfino)-1,1'-binaftyl. Geschikte bronnen van koper omvatten koper(II)acetaat, koper(I)jodide en koper(I)chloride.

Schema 3

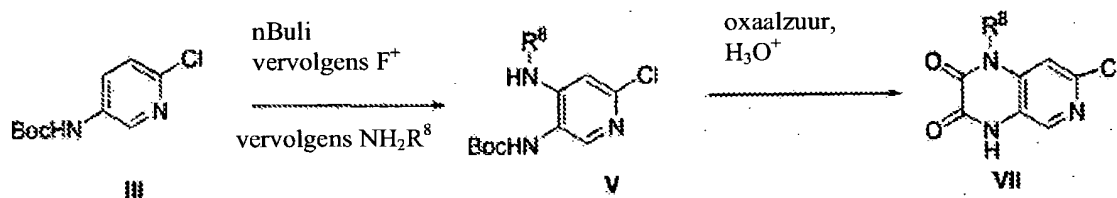


5

Schema 3 beschrijft een één-pot-procedure voor de omzetting van diaminopyridine met formule **VI** in amino gesubstitueerde pyrazinon met formule **IX**.

Het pyridine **VI** werd opgelost in een oplosmiddel zoals bijvoorbeeld dichloor-
 10 methaan, tetrahydrofuran of dioxaan en werd tot 0°C gekoeld. Het mengsel werd met
 oxalylchloride behandeld en men liet het mengsel langzaam opwarmen tot kamertem-
 peratuur. Het reactiemengsel werd gewoonlijk gedurende 4-24 uur gemengd. Het reac-
 tiemengsel werd vervolgens opnieuw tot 0°C afgekoeld, met een organische base zoals
 triethylamine, 4-methylmorpholine of N,N-diisopropylethylamine behandeld, gevolgd
 15 door de toevoeging van een vereist primair of secundair amine hetgeen leidt tot de iso-
 latie van het gewenste amine met formule **IX**.

Schema 4



20

Schema 4 beschrijft een alternatieve omzetting van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-yl-carbamaat **III** in dionen met formule **VII**.

tert-Butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** werd omgezet in aminen met formule **V** door metallering gevolgd door blussen met behulp van een elektrofile fluorbron en verdringing van het fluor met primaire of benzylaminen.

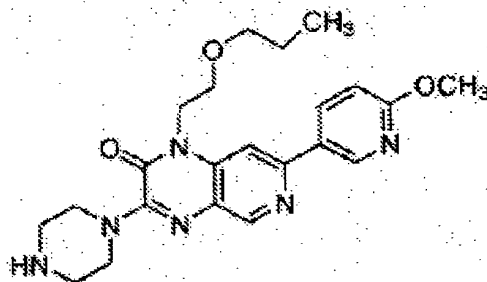
5 Lithiëring werd tot stand gebracht door behandeling van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat **III** met een organolithium zoals n-butyllithium of tert-butyllithium bij aanwezigheid of afwezigheid van additieven zoals bijvoorbeeld N,N,N',N'-tetramethylethyleendiamine in oplosmiddelen zoals diethylether of tetrahydrofuran bij temperaturen variërende van -80°C tot 0°C. Geschikte elektrofile fluorbronnen omvatten N-fluorbenzeensulfonimide.

10 Toevoeging van primaire en benzylaminen aan het tussenproduct tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat leverde aminen met formule **V**. Deze omzetting werd tot stand gebracht door behandeling van het ongezuiverde tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat met aminen in oplosmiddelen zoals ethylalcohol, isopropylalcohol, dimethylformamide, dimethylacetamide, toluen, dioxaan en dichloorethaan bij aanwezigheid of afwezigheid van anorganische basen zoals kaliumcarbamaat
15 of natriumbicarbonaat of organische basen zoals bijvoorbeeld triethylamine, 4-methylmorpholine, pyridine of N,N-diisopropylethylamine bij temperaturen variërende van kamertemperatuur tot 110°C.

Aminen met formule **V** werden omgezet in dionen met formule **VII** door behandeling met oxaalzuur en additionele protische zuren zoals HCl bij temperaturen variërende van 25°C tot 110°C of in een trapsgewijze werkwijze zoals gedetailleerd in
20 schema 1.

Voorbeelden van verbindingen

25 De volgende paragraaf illustreert de synthese van verschillende verbindingen met formules (I)-(I-32). Andere verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen onder toepassing van de methoden die in deze voorbeelden geïllustreerd zijn worden bereid, hetzij alleen hetzij in combinatie met technieken die in het algemeen uit de stand der techniek bekend zijn.

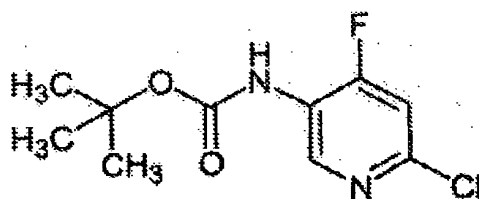
Voorbeeld 1

5

7-(6-Methoxypyridine-3-yl)-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Trap 1: Bereiding van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat

- 10 Een oplossing van 5-amino-2-chloorpyridine (30,94 g, 236 mmol, Aldrich en di-tert-butyldicarbonaat (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) in 1,4-dioxaan (300 ml) werd onder terugvloei-koeling gedurende 20 uur geroerd. Een additionele hoeveelheid tert-butyldi-carbonaat (8,30 g, 38 mmol) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd onder terug-vloei-koeling gedurende 7 uur verhit. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur
- 15 gekoeld en op water gegoten. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een bruine olie werd verkregen. De olie werd met diethylether getritureerd en werd gefiltreerd waarbij tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat als
- 20 een beige vaste stof werd verkregen. (49,84 g, 92% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 1H, 7,27 (1H, 6,65 (1H, 1,51 (9H).

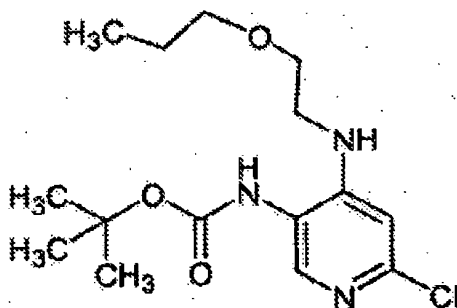


Trap 2: Bereiding van tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat

Aan een oplossing van -63°C van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat (24,99 g, 109,3 mmol) en TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) in diethylether (700 ml) werd 1,6 M n-butyllithiumoplossing in hexaan (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) over
 5 een tijdsperiode van 30 minuten onder instandhouding van de temperatuur van het reactiemengsel op -60°C tot -50°C toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende nog 10 minuten op -60°C geroerd nadat de toevoeging voltooid was en werd vervolgens tot -10°C opgewarmd en bij -25°C tot 10°C gedurende 2 uur geroerd. Het reactiemengsel werd tot -60°C gekoeld en een oplossing van N-fluorbenzeensulfonimide (53,49 g,
 10 169,6 mmol), Aldrich) in tetrahydrofuran (155 ml) werd toegevoegd onder instandhouding van de temperatuur onder -50°C. Het reactiemengsel precipiteerde na toevoeging en het roeren werd moeilijk. Het reactiemengsel liet men vervolgens tot 0°C binnen een tijdsperiode van 1 uur opwarmen. Het reactiemengsel werd met een verzadigde ammoniumchlorideoplossing (400 ml) geblust. De lagen werden gescheiden en de waterige
 15 laag werd met ethylacetaat (2 x 250 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een olieachtige bruine vaste stof werd verkregen. Het materiaal werd door een kolom van silicagel geleid, onder elutie met 20% ethylacetaat/hexaan. 6-Chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat werd als een gele
 20 vaste stof verkregen (15,88 g, 59%) opbrengst). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,09 (1H, 7,12 (1H, 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

Trap 3: Bereiding van tert-butyl-6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat

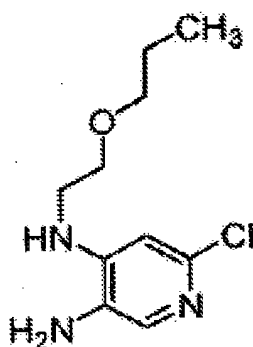
25



Een oplossing van tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat (11,96 g, 48,5 mmol) en 2-n-propoxyethylamine (11,8 ml, 97,2 mmol, TCl) in ethanol (120 ml) werd onder terugvloeiende gedurende 22 uur geroerd. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een gele vaste stof werd verkregen die met diethylether getritureerd werd en gefiltreerd werd waarbij 6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat als een witte vaste stof werd verkregen. (13,08 g, 82% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (2H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

10

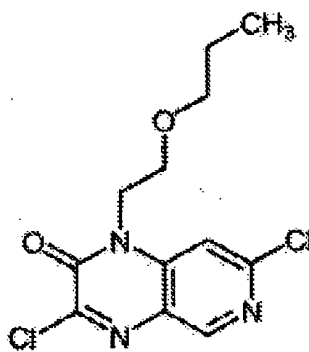
Trap 4: Bereiding van 6-chloor- N^4 -(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine



Een oplossing van tert-butyl-6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat (7,08 g, 21,4 mmol) in 1,4-dioxaan (20 ml) werd met 4 N HCl in 1,4-dioxaan (100 ml) behandeld en werd op kamertemperatuur gedurende één uur geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen ethylacetaat en een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij 6-chloor- N^4 -(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine als een bruine olie werd verkregen. (4,93 g, 100% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,63 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

25

Trap 5: Bereiding van 3,7-dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on



5

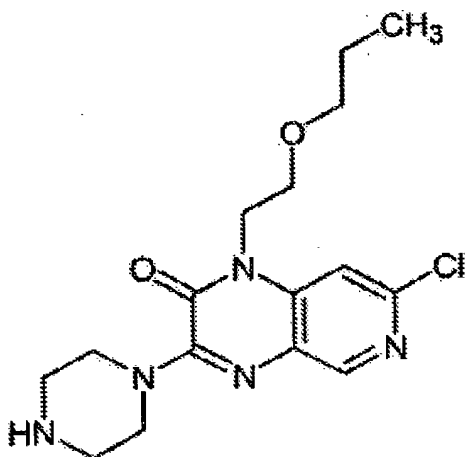
Een oplossing van 0°C van 6-chloor-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine (2,80 g, 12,2 mmol) en diisopropylethylamine (4,6 ml, 25,7 mmol) in dichloormethaan (100 ml) werd behandeld met methylchlooroxoacetaat (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich). Men liet de oplossing tot kamertemperatuur opwarmen en deze werd gedurende vier

10 uur geroerd. Het reactiemengsel werd met dichloormethaan verdund en werd met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt. Het residu werd in toluen (30 ml) opgelost en werd bij 105°C gedurende vier uur verhit. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt en de verkregen vaste stof werd in dichloormethaan

15 (100 ml) opgenomen en werd metoxalylchloride (2,1 ml, 24,1 mmol) en met DMF (3 druppels) behandeld. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 6 uur geroerd. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een bruine vaste stof werd verkregen. Deze werd door een kolom van silicagel geleid onder toepassing van 70% ethylacetaat/hexaan waarbij 3,7-dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido-

20 [3,4-b]pyrazine-2(1H)-on als een witte vaste stof werd verkregen. (2,44 g, 66% opbrengst). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,52-1,46 (2H), 0,82 (3H).

Trap 6: 7-Chloor-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on



5

Een oplossing van 3,7- dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on (193 mg, 0,64 mmol), piperazine (118 mg, 0,91 mmol, Aldrich) en triethylamine (0,15 ml, 1,07 mmol) in THF (3 ml) werd op kamertemperatuur gedurende één uur geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen ethylacetaat en water. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een bruine olie werd verkregen. Deze werd geleid door een kolom van silicagel onder elutie met 80-100% ethylacetaat/hexaan waarbij 7-chloor-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-
[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on werd verkregen. (183 mg, 72% opbrengst).

15

Trap 7: Bereiding van 7-(6-methoxypyridine-3-yl)-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

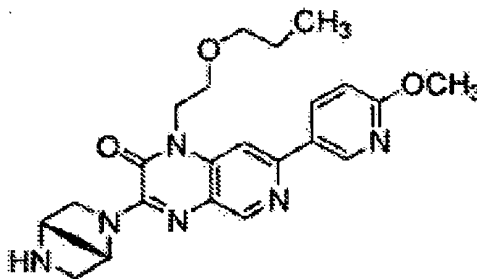
Een oplossing van 7-chloor-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on (72 mg, 0,18 mmol) in 1,4-dioxaan (2,5 ml) werd behandeld met tetrakis(trifenyldifosfine)palladium(0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) en werd op kamertemperatuur gedurende vijf minuten geroerd. Een warme oplossing van 2-methoxy-5-pyridineboronzuur (41 mg, 0,27 mmol, Frontier) in ethanol (0,5 ml) en 2,0 M waterig natriumcarbonaat (1,5 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 2
uur onder terugvloei-cooling verhit, warm gefiltreerd door Celite en het filtraat werd

25

onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu werd tussen ethylacetaat en water verdeeld en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd, onder verminderde druk geconcentreerd en geleid door een kolom van silicagel onder elutie met 2% methanol/dichloormethaan. Fracties werden onder verminderde druk geconcentreerd en werden met diethylether getrittureerd. Het 7-(6-methoxypyridine-3-yl)-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on werd als een rose poeder verkregen.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77-8,74 (2H), 8,27-8,23 (1H), 7,64 (1H), 6,85 (1H), 4,42 (2H), 4,00-3,95 (7H), 3,79 (2H), 3,07-3,03 (4H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); HRMS m/z 425,2293 (berekend voor M+H, 425,2296).

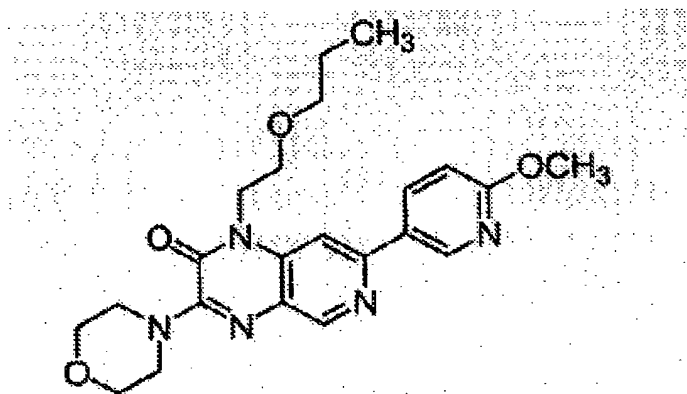
Voorbeeld 2



3-[(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals beschreven in voorbeeld 1 onder toepassing van (1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptaan in trap 6.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,74-8,70 (2H), 8,41-8,22 (1H), 7,59 (1H), 6,84 (1H), 4,39 (2H), 4,00 (3H), 3,85-3,73 (5H), 3,37 (2H), 3,17 (2H), 1,87-1,76 (2H), 1,54-1,47 (3H), 0,87-0,76 (4H); HRMS m/z 437,2316 (berekend voor M+H, 437,2296).

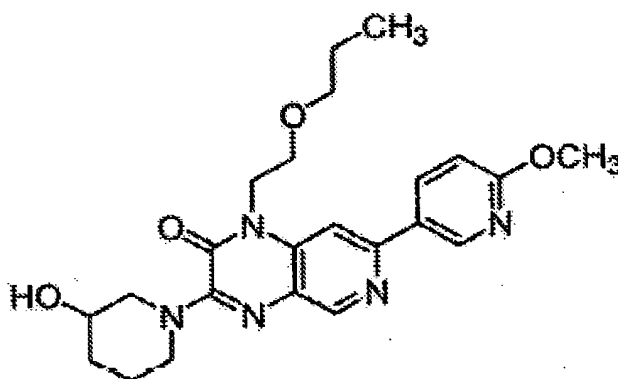
Voorbeeld 3

- 5 7-(6-Methoxypyridine-3-yl)-3-morpholine-4-yl-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals beschreven in voorbeeld 1 onder toepassing van morfoline in trap 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,02-4,00 (7H), 3,86-3,83 (4H), 3,79 (2H), 3,36 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H);

- 10 HRMS m/z 426,2109 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 426,2136).

Voorbeeld 4

15

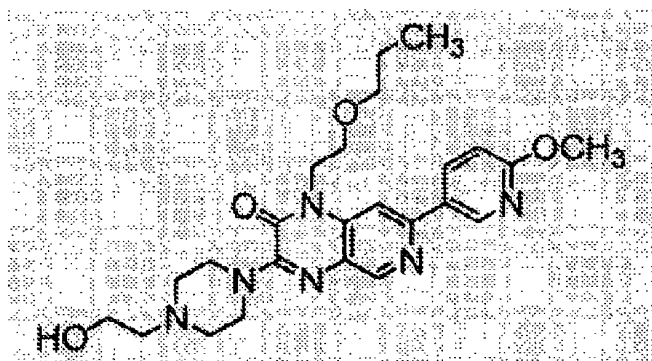
- 3-(3-Hydroxypiperidine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals beschreven in voorbeeld 1 onder toepassing van 3-hydroxypiperidine in trap 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,76 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,17-4,14 (2H), 4,06 (1H), 4,01 (3H), 3,84-3,69 (4H), 3,37 (2H), 2,84 (1H), 1,97-1,92 (1H), 1,88-1,84 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,78 (3H); HRMS m/z 440,2280 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 440,2292).

5

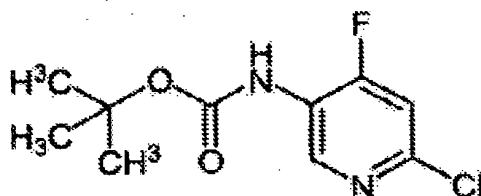
Voorbeeld 5



10 3-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Trap 1: Bereiding van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat

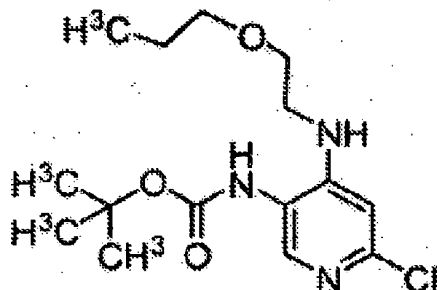
Een oplossing van 5-amino-2-chloorpyridine (30,94 g, 236 mmol, Aldrich) en di-
 15 tert-butyldicarbonaat (65,36 g, 299 mmol, Aldrich) in 1,40 dioxaan (300 ml) werd onder terugvloei-
 coeling gedurende 20 uur verhit en geroerd. Additionele hoeveelheid tert-
 butyldicarbonaat (8,30 g, 38 mmol) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd ge-
 roerd onder terugvloei-
 coeling gedurende 7 uur. Het reactiemengsel werd tot kamertem-
 peratuur gekoeld en werd op water gegoten. De lagen werden gescheiden en de wate-
 20 rige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen wer-
 den met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd on-
 der verminderde druk afgedampt waarbij een bruine olie werd verkregen. De olie werd
 met diethylether getitreerd en werd gefiltreerd waarbij tert-butyl-6-chloorpyridine-3-
 ylcarbamaat als een beige vaste stof werd verkregen. (49,84 g, 92% opbrengst).
 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (1H), 7,27 (1H), 6,65 (1H), 1,51 (9H).



Trap 2: Bereiding van tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat

Aan -63°C oplossing van tert-butyl-6-chloorpyridine-3-ylcarbamaat (24,99 g, 109,3 mmol) en TMEDA (39 ml, 260,0 mmol, Aldrich) in diethylether (700 ml) werd een 1,6 M n-butyllithiumoplossing in hexaan (193 ml, 308,8 mmol, Aldrich) over een tijdsperiode van 30 minuten onder instandhouding van de temperatuur van het reactiemengsel op -60°C tot -50°C toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij -60°C gedurende nog 10 minuten geroerd nadat de toevoeging voltooid was en werd vervolgens tot -10°C opgewarmd en bij -25°C tot -10°C gedurende 2 uur geroerd. Het reactiemengsel werd op -60°C gekoeld en een oplossing van N-fluorbenzeensulfonimide (53,49 g, 169,6 mmol, Aldrich) in tetrahydrofuran (155 ml) werd onder instandhouding van de temperatuur beneden 50°C toegevoegd. Het reactiemengsel precipiteerde na toevoeging en het roeren werd moeilijk. Het reactiemengsel liet men vervolgens langzaam tot 0°C binnen een tijdsperiode van 1 uur opwarmen. Het reactiemengsel werd met een verzadigde ammoniumchlorideoplossing (400 ml) geblust. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat (2 x 250 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een olieachtige bruine vaste stof werd verkregen. Het materiaal werd geleid door een kolom van silicagel met 20% ethylacetaat/hexaan. Het 6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat werd verkregen als een gele vaste stof. (15,88 g, 59% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,09 (1H), 7,12 (1H), 6,55 (1H), 1,54 (s, 9H).

Trap 3: Bereiding van tert-butyl-6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat

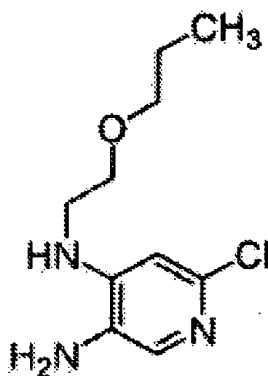


5

Een oplossing van tert-butyl-6-chloor-4-fluorpyridine-3-ylcarbamaat (11,96 g, 48,5 mmol) en 2-n-propoxyethylamine (11,8 ml, 97,2 mmol, TCl) in ethanol (120 ml) werd geroerd en gedurende 22 uur onder terugvloei koeling verhit. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd waarbij een gele vaste stof werd verkregen die met diethylether getritureerd werd en gefiltreerd werd waarbij 6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat als een witte vaste stof werd verkregen. (13,08 g, 82% opbrengst). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,92 (1H), 6,54 (1H), 5,77 (1H), 5,11 (1H), 3,65 (H), 3,44 (2H), 3,34-3,29 (2H), 1,65-1,56 (2H), 1,49 (9H), 0,94 (3H).

15

Trap 4: Bereiding van 6-chloor-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine

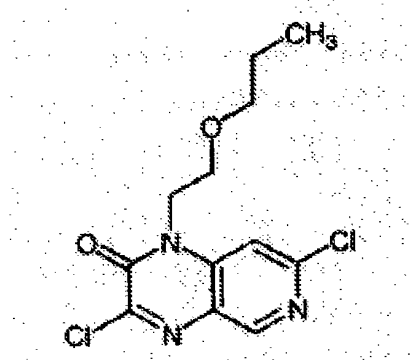


20

Een oplossing van tert-butyl-6-chloor-4-[(2-propoxyethyl)amino]pyridine-3-ylcarbamaat (7,08 g, 21,4 mmol) in 1,4-dioxaan (20 ml) werd met 4N HCl in 1,4-dioxaan

(100 ml) behandeld en op kamertemperatuur gedurende één uur geroerd. Het reactiemengsel werd tussen ethylacetaat en een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing verdeeld. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij 6-chloor-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine als een bruine olie werd verkregen. (4,93 g, 100% opbrengst). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,63 (1H), 6,45 (1H), 4,67 (1H), 3,67 (2H), 3,43 (2H), 3,32-3,27 (2H), 2,92 (2H), 1,64-1,55 (2H), 0,93 (3H).

10 Trap 5: Bereiding van 3,7-dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-2(1H)-on

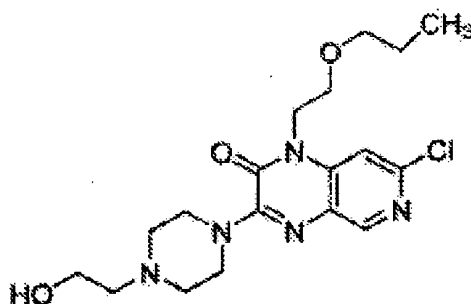


Een 0°C oplossing van 6-chloor-N⁴-(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine (2,80 g, 12,2 mmol) en diisopropylethylamine (4,6 ml, 25,7 mmol) in dichloormethaan (100 ml) werd met methylchloroacetaat (1,1 ml, 11,7 mmol, Aldrich) behandeld, men liet de oplossing tot kamertemperatuur opwarmen en roerde gedurende vier uur. Het reactiemengsel werd met dichloormethaan verdund en werd met een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt. Het residu werd in toluen (30 ml) opgelost en werd bij 105°C gedurende vier uur verhit. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt en de verkregen vaste stof werd in dichloormethaan (100 ml) opgenomen en werd met oxalylchloride (2,1 ml, 24,1 mmol) en met DMF (3 druppels) behandeld. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 6 uur geroerd. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij een bruine vaste stof werd verkregen. Deze werd geleid door een kolom van silicagel onder elutie met 70% ethylacetaat/hexaan waarbij 3,7-dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-

2(1H)-on als een witte vaste stof werd verkregen. (2,44 g, 66% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,78 (1H), 7,59 (1H), 4,40 (2H), 3,80 (2H), 3,35 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,82 (3H).

In een alternatieve werkwijze kan de omzetting van 6-chloor- N^4 -(2-propoxyethyl)pyridine-3,4-diamine van trap 3 in 7-chloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[4,3-b]-pyrazine-2,3(1H,4H)-dion van trap 5 in een één-pot-synthese worden uitgevoerd gebruikmakend van een waterig oplosmiddel zoals beschreven in de trappen V tot VII in schema 4.

10 Trap 6: 7-Chloor-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

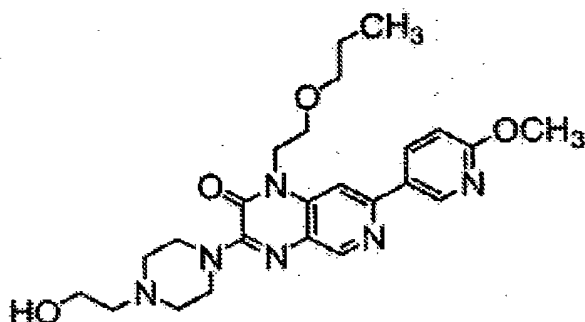


15 Een oplossing van 3,7-dichloor-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on (200 mg, 0,66 mmol), 1-(2-hydroxyethyl)piperazine (117 mg, 0,90 mmol, Aldrich) en triethylamine (0,27 ml, 1,94 mmol) in THF (3 ml) werd bij kamertemperatuur gedurende één uur geroerd. Het reactiemengsel werd tussen ethylacetaat en water verdeeld. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd.

20 De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk afgedampt waarbij 7-chloor-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-2(1H)-on werd verkregen. (218 mg, 83% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,48 (1H), 7,34 (1H), 4,33-4,30 (2H), 4,04-4,00 (4H), 3,76-3,72 (2H), 3,69-3,65 (2H), 3,83-3,34 (2H),

25 2,67-2,64 (4H), 2,62-2,58 (2H), 1,55-1,48 (2H), 0,87-0,82 (3H).

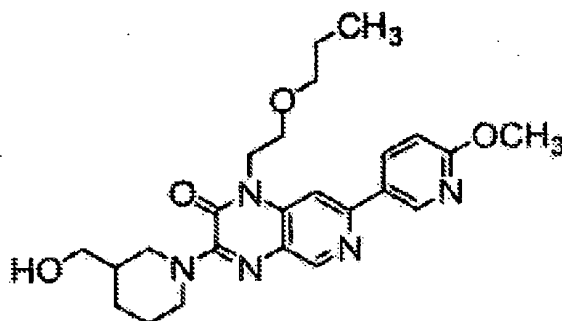
Trap 7: Bereiding van 3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on



5

Een oplossing van 7-chloor-3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on (218 mg, 0,55 mmol) in 1,4-dioxaan (3,0 ml) werd met tetrakis(trifenylfosfine)palladium(0) (19 mg, 0,016 mmol, Strem) behandeld en werd bij kamertemperatuur gedurende vijf minuten geroerd. Een warme oplossing van 2-methoxy-5-pyridineboronzuur (41 mg, 0,27 mmol, Frontier) in ethanol (0,5 ml) en 2,0 M waterig natriumcarbonaat (1,5 ml) werden toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 2,0 uur onder terugvloei-cooling verhit, door Celite warm gefiltreerd en het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu werd tussen ethylacetaat en water verdeeld en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische lagen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd, onder verminderde druk geconcentreerd en geleid door een kolom van silicagel onder elutie met 2,5% methanol/dichloormethaan. Fracties werden onder verminderde druk geconcentreerd en werden met diethylether getritureerd. Het 7-(6-methoxypyridine-3-yl)-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on werd als een rose poeder verkregen. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77-8,76 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,43 (2H), 4,06-4,03 (4H), 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,71-3,67 (2H), 3,37 (2H), 2,78 (1H), 2,72-2,69 (4H), 2,66-2,62 (2H), 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H); HRMs m/z 469,2572 (berekend voor M+H, 469,2558).

20

Voorbeeld 6

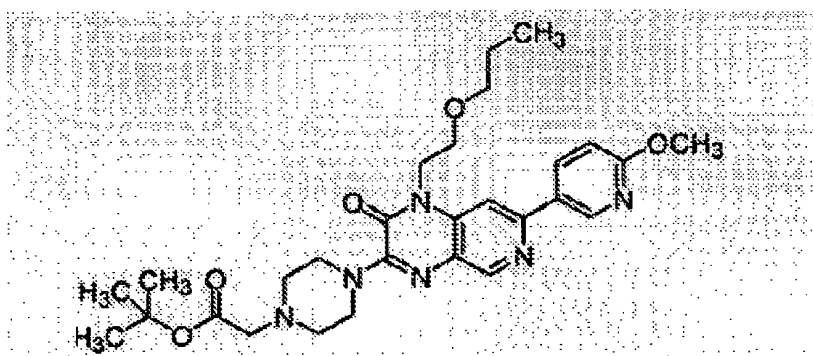
- 5 3-[3-(Hydroxymethyl)piperidine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals beschreven in voorbeeld 1 onder toepassing van piperidine-3-ylmethanol in trap 6.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,69 (1H), 8,67 (1H), 8,16 (1H), 7,56 (1H), 6,78 (1H), 4,39-4,32 (2H), 3,94-3,81 (6H), 3,79-3,64 (4H), 3,56-3,52 (1H), 3,32 (2H), 2,05-1,95 (1H), 1,84-1,78 (1H), 1,70-1,62 (2H), 1,50-1,41 (3H), 0,73 (3H); HRMS m/z 454,2419 (berekend voor M+H, 454,2449).
- 10

Voorbeeld 7

15

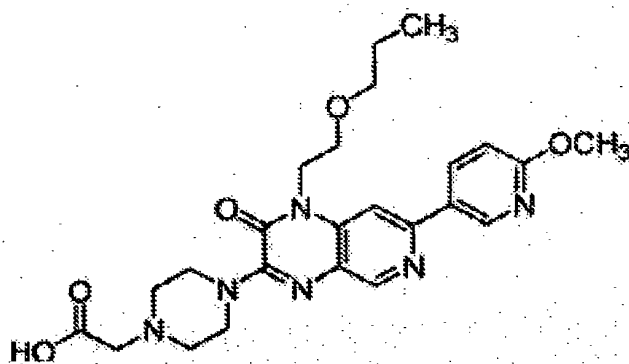


tert-Butyl-{4-[7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl]piperazine-1-yl}acetaat

- 20 Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van tert-butyl-2-(piperazine-1-yl)-acetaat in trap 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,08 (4H), 4,01 (3H), 3,78 (2H), 3,37 (2H), 3,19 (2H), 2,77 (4H), 1,53-1,44 (11H), 0,78 (3H).
HRMS m/z 539,2949 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 539,2976).

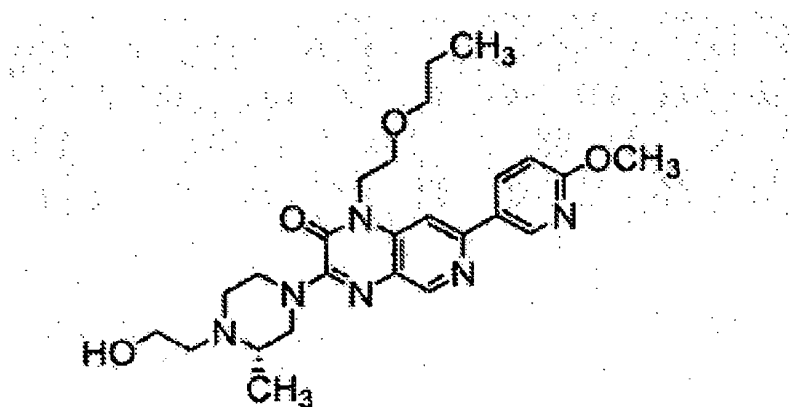
5 Voorbeeld 8



10 {4-[7-(6-Methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]-pyrazine-3-yl]piperazine-1-yl}azijnzuur

Een oplossing van tert-butyl-{4-[7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl]piperazine-1-yl}acetaat (174 mg, 0,32 mmol) in dichloormethaan (3 ml) werd met trifluorazijnzuur (2 ml) behandeld en werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd, met diethylether getritureerd, geconcentreerd en herkristalliseerd uit ethylacetaat en hexaan en werd gefiltreerd. Het {4-[7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl]-piperazine-1-yl}azijnzuur werd als een witte vaste stof verkregen. (81 mg, 52% opbrengst).

20 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,76-8,74 (2H), 8,24 (1H), 8,09 (1H), 7,02 (1H), 4,61 (2H), 4,40 (4H), 4,17 (2H), 4,02 (3H), 3,84 (2H), 3,61-3,59 (4H), 3,38 (2H), 1,47-1,40 (2H), 0,73 (3H). HRMS m/z 483,2361 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 483,2350).

Voorbeeld 9

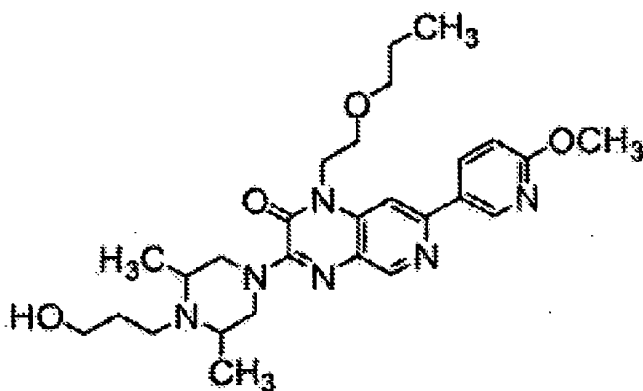
- 5 3-[(3S)-4(2-Hydroxyethyl)-3-methylpiperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-((S)-2-methylpiperazine-1-yl)ethanol in trap 6.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,77-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,64 (1H), 6,86 (1H), 4,44-4,40 (4H),
 10 4,00 (3H), 3,79 (2H), 3,74-3,67 (1H), 3,63-3,57 (2H), 3,41-3,35 (3H), 3,04-2,96 (2H),
 2,76-2,72 (2H), 2,53-2,43 (1H), 2,41-2,36 (1H), 1,53-1,44 (2H), 1,17 (3H), 0,78 (3H).
 HRMS m/z 483,2732 (berekend voor M+H, 483,2714).

Voorbeeld 10

15

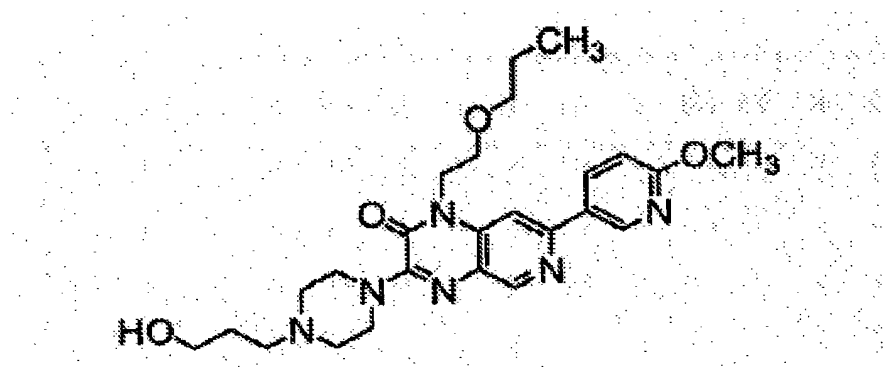


3-[4-(3-Hydroxypropyl)-3,5-dimethylpiperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 3-(2,6-dimethylpiperazine-1-yl)propaan-1-ol in trap 6.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,76-8,75 (2H), 8,24 (1H), 7,63 (1H), 6,86 (1H), 4,78-4,73 (2H), 4,42 (2H), 4,00 (3H), 3,97 (1H), 3,81-3,77 (4H), 3,37 (2H), 2,93-2,86 (4H), 2,70 (2H), 1,77-1,73 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,23 (6H), 0,78 (3H). HRMS m/z 511,3026 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 511,3027).

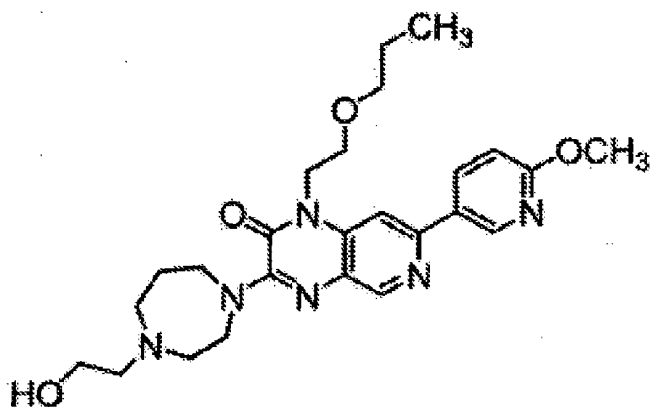
10 **Voorbeeld 11**



- 15 3-[4-(3-Hydroxypropyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 3-(piperazine-1-yl)propaan-1-ol in trap 6.

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,78-8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,65 (1H), 6,86 (1H), 4,42 (2H), 4,13-4,06 (4H), 4,01 (3H), 3,86 (2H), 3,79 (2H), 3,37 (2H), 2,76 (6H), 1,83 (2H),
20 1,53-1,46 (2H), 0,78 (3H). HRMS m/z 483,2747 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 483,2714).

Voorbeeld 12

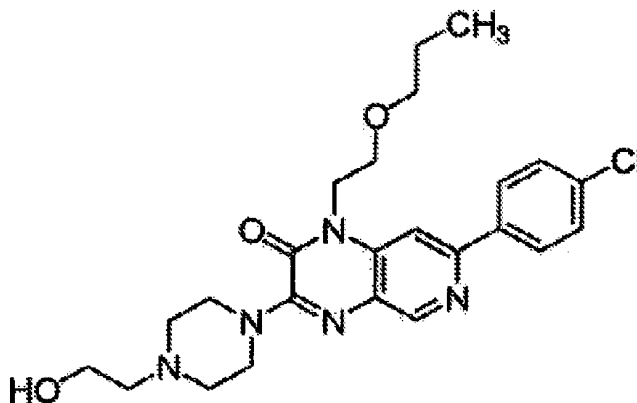
- 5 3-[4-(2-Hydroxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxy-
ethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethanol in trap 6.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75-8,73 (2H), 8,24 (1H), 7,60 (1H), 6,86 (1H), 4,41 (2H),
 10 4,13-4,11 (2H), 4,05-4,00 (5H), 3,78 (2H), 3,64 (2H), 3,38 (2H), 3,03 (2H), 2,82-2,76
 (4H), 2,12 (2H), 1,54-1,47 (2H), 0,80 (3H). HRNS m/z 483,2720 (berekend voor M+H,
 483,2714).

Voorbeeld 13

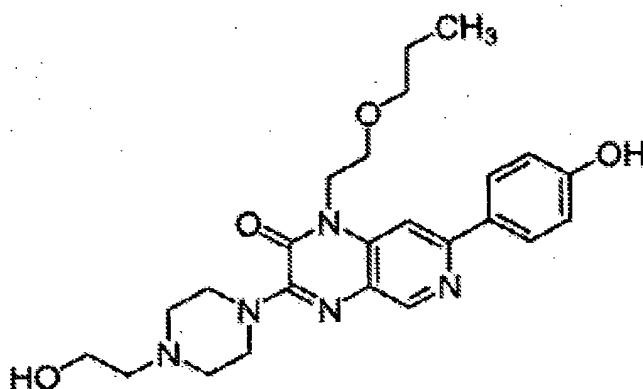
15



7-(4-Chloorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-chloorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 472,2177 (berekend voor M+H, 5 472,2115).

Voorbeeld 14

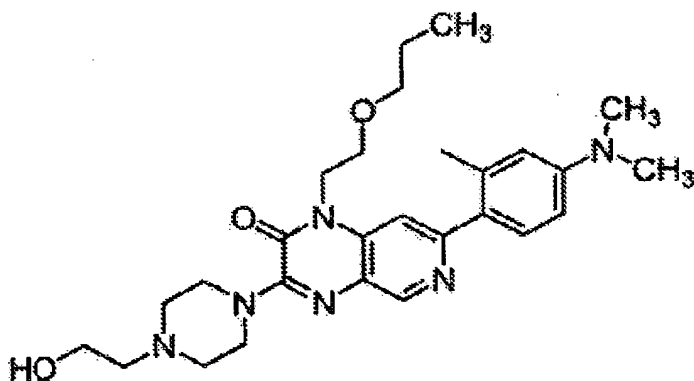


10

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-hydroxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS M/z 454,2456 (berekend voor 15 M+H, 454,2454).

Voorbeeld 15

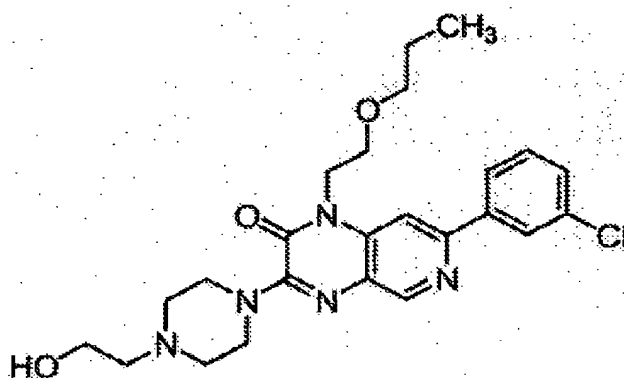


20

7-(4-(Dimethylamino)-2-methylfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-(dimethylamino)-2-methylfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z/ 496,2983
5 (berekend voor M+H, 496,3036).

Voorbeeld 16

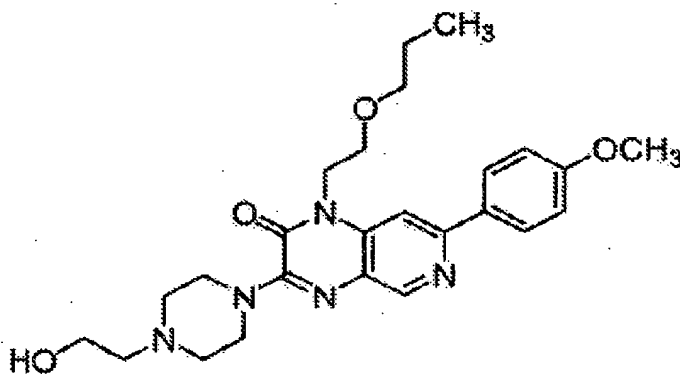


10

7-(3-Chloorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-chloorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 472,2095 (berekend voor M+H,
15 472,2115).

Voorbeeld 17

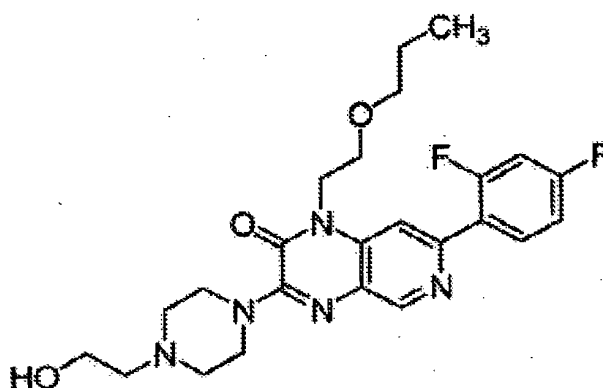


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-methoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 468,2527 (berekend voor M+H, 468,2611).

Voorbeeld 18

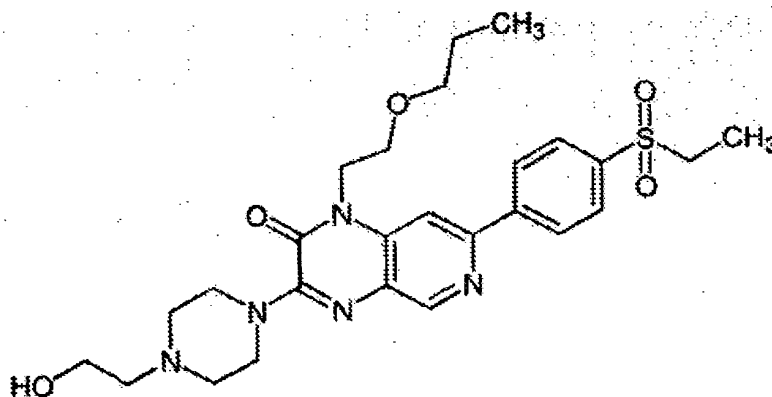


10

7-(2,4-Difluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 2,4-difluorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 474,2299 (berekend voor M+H, 474,2317).

Voorbeeld 19

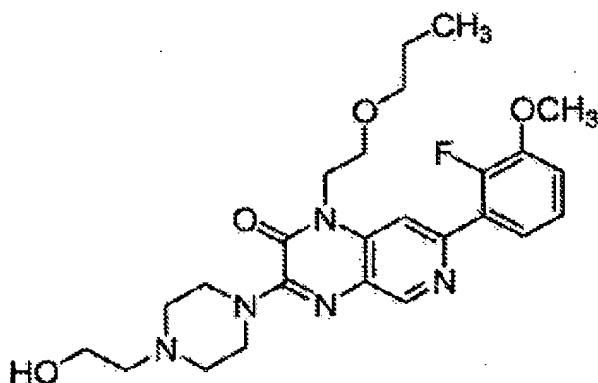


20

7-(4-(Ethylsulfonyl)fenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-(ethylsulfonyl)fenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 530,2369 (berekend voor M+H, 530,2437).

Voorbeeld 20



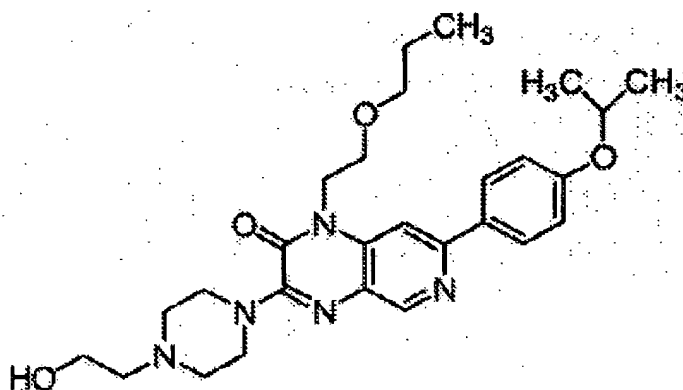
10

7-(2-Fluor-3-methoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 2-fluor-3-methoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 486,2464 (berekend voor M+H, 486,2516).

15

Voorbeeld 21

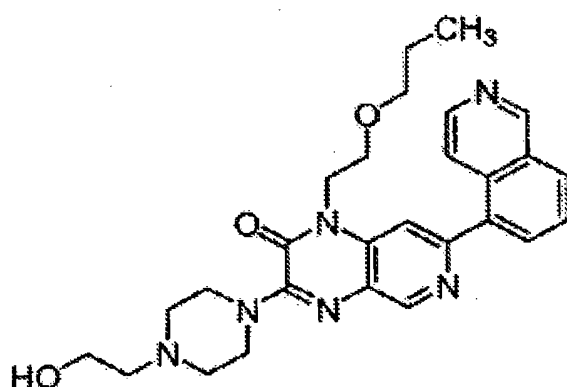


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-isopropoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-isopropoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 496,2932 (berekend voor M+H, 496,2924).

Voorbeeld 22



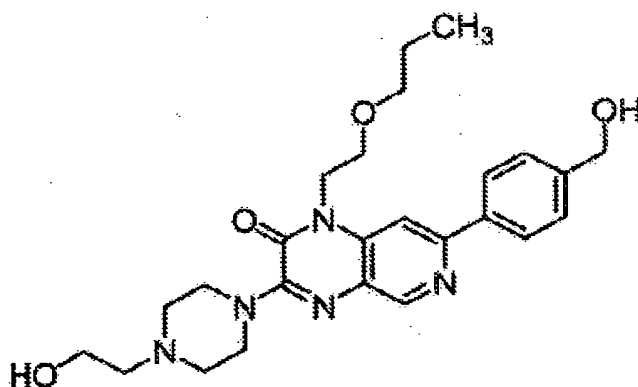
10

3-(4-(2-Hydroxypiperazine-1-yl)-7-(isochinoline-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en isochinoline-5-yl-5-boronzuur in trap 7. HRMS m/z 489,2621 (berekend voor M+H, 489,2611).

15

Voorbeeld 23

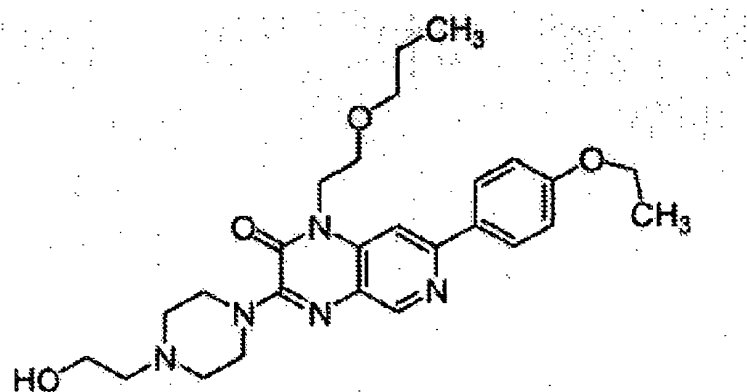


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-hydroxymethyl)fenyl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-(hydroxymethyl)fenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 468,2537 (berekend voor M+H, 468,2611).

Voorbeeld 24



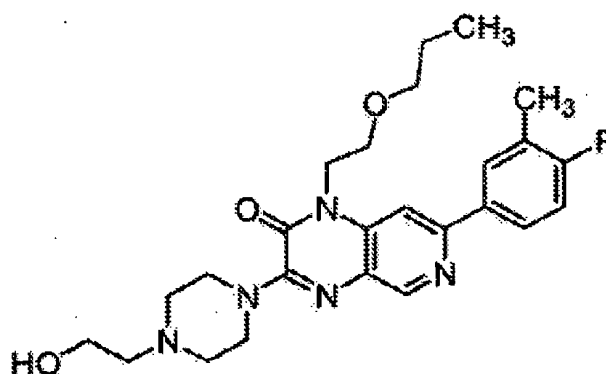
10

7-(4-Ethoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-ethoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 482,2747 (berekend voor M+H, 482,2767).

15

Voorbeeld 25

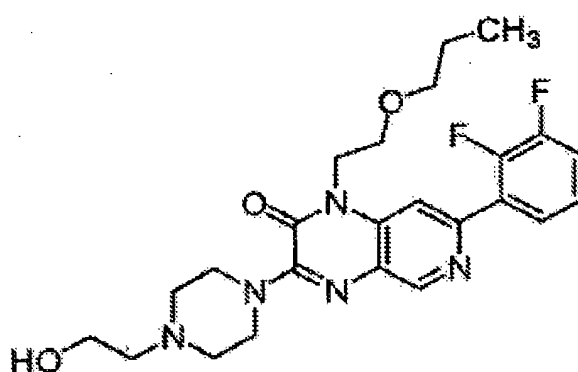


20

7-(4-Fluor-3-methylfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-fluor-3-methylfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 470,26020 (berekend voor M+H, 470,2567).

Voorbeeld 26



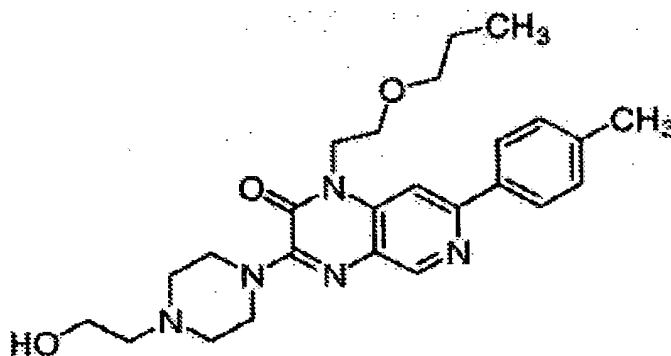
10

7-(2,3-Difluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 2,3-difluorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 474,2396 (berekend voor M+H, 474,2317).

15

Voorbeeld 27

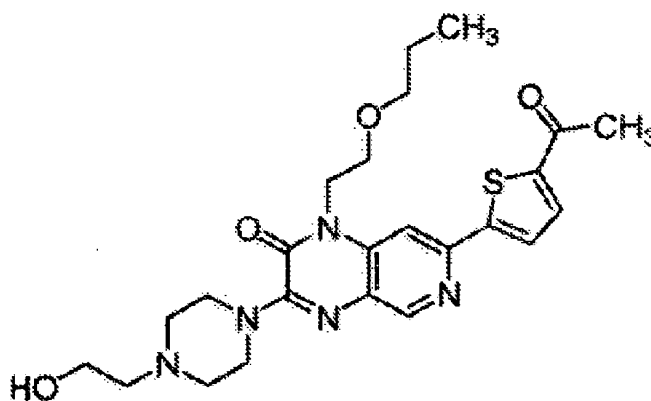


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-p-tolylpyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-methylfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 452,2651 (berekend voor M+H, 452,2661).

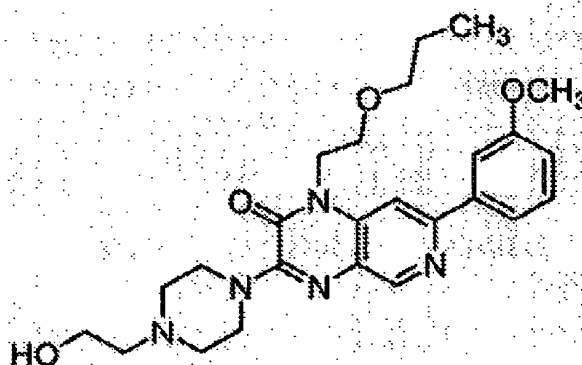
Voorbeeld 28



7-(5-Acetylthiofeen-2-yl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 5-acetylthiofeen-2-yl-2-boronzuur in trap 7. HRMS m/z 486,21228 (berekend voor M+H, 486,2175).

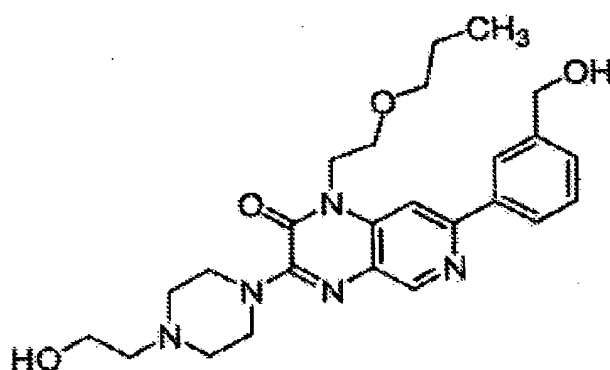
Voorbeeld 29



3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(3-methoxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-methoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 468,2603 (berekend voor M+H, 468,2611).

Voorbeeld 30



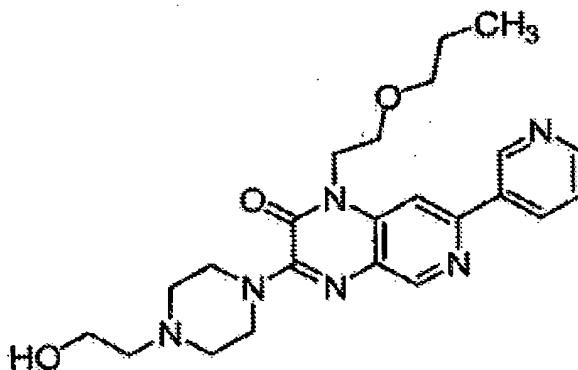
10

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-(hydroxymethyl)fenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 468,2550 (berekend voor M+H, 468,2611).

15

Voorbeeld 31

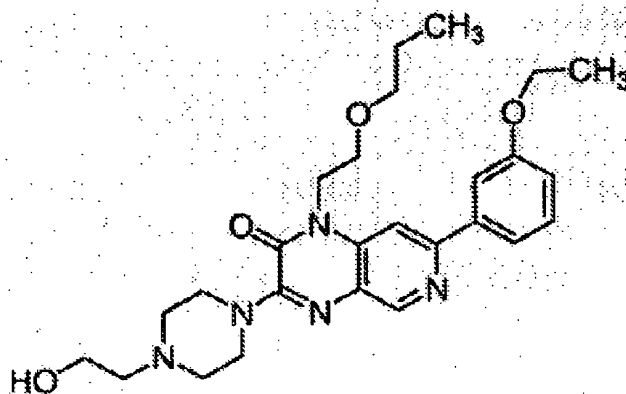


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxy)-7-(pyridine-3-yl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en pyridine-3-yl-3-boronzuur in trap 7. HRMS m/z 439,2361 (berekend voor M+H, 439,2458).

Voorbeeld 32



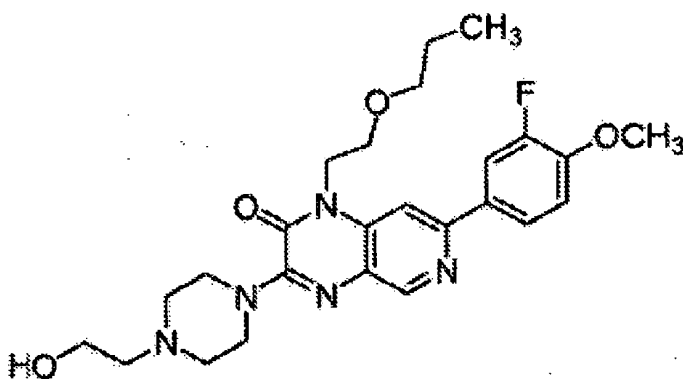
10

7-(3-Ethoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-ethoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 482,2743 (berekend voor M+H, 482,2767).

15

Voorbeeld 33

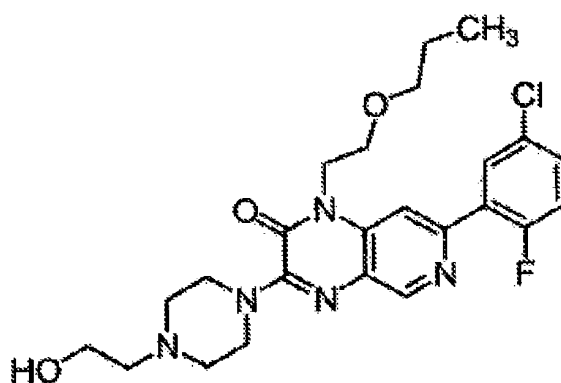


20

7-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-fluor-4-methoxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 486,2608 (berekend voor M+H, 486,2516).

Voorbeeld 34



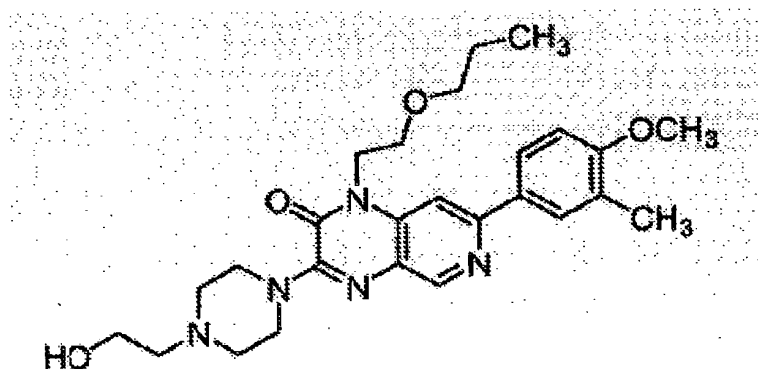
10

7-(5-Chloor-2-fluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 5-chloor-2-fluorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 490,1991 (berekend voor M+H, 490,2021).

15

Voorbeeld 35

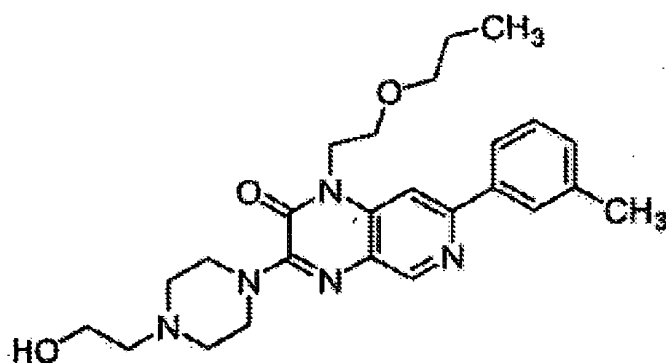


20

3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 4-methoxy-3-methylfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 482.2771 (berekend voor M+H, 482,2767).

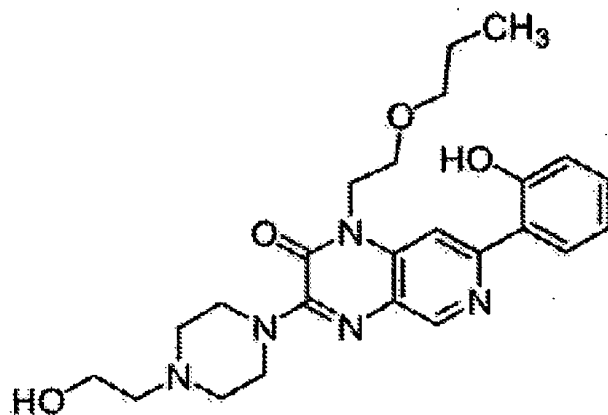
Voorbeeld 36



3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-m-tolylpyrido[3,4-b]-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 3-methylfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 452.267 (berekend voor M+H, 452,2661).

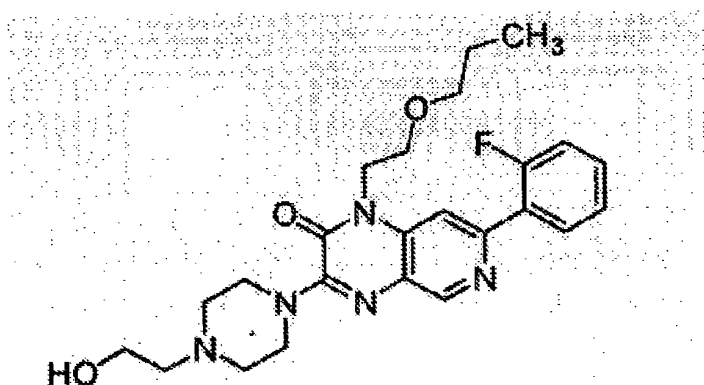
Voorbeeld 37



3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(2-hydroxyphenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 2-hydroxyfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 454,2383 (berekend voor M+H, 454,2383).

Voorbeeld 38



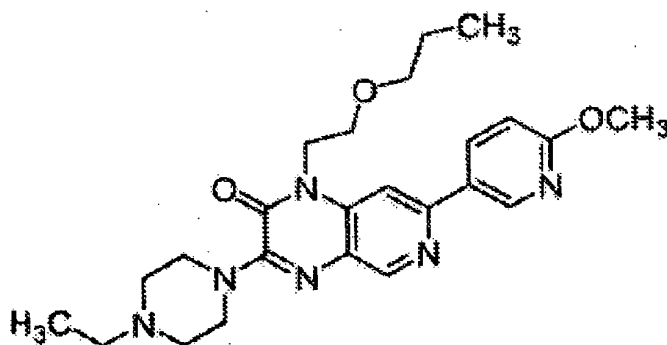
10

7-(2-Fluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6 en 2-fluorfenylboronzuur in trap 7. HRMS m/z 456,2417 (berekend voor M+H, 456,2411).

15

Voorbeeld 39



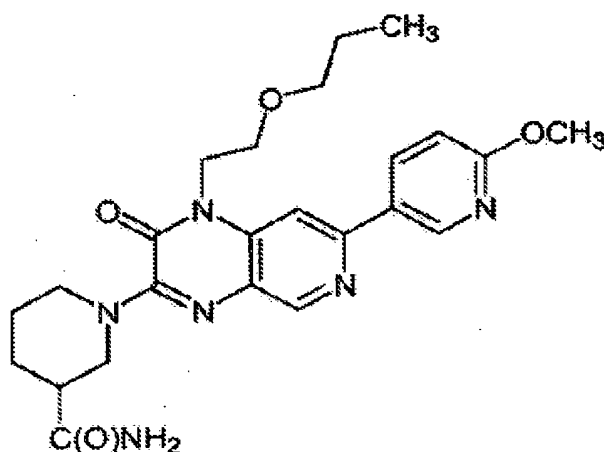
20

3-(4-Ethylpiperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 1-piperazine in trap 6. LRMS m/z 453,3 (berekend voor M+H, 453,5).

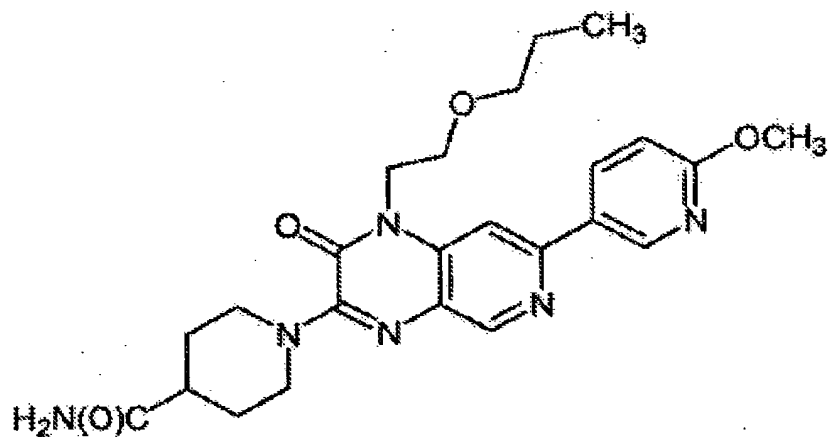
5

Voorbeeld 40



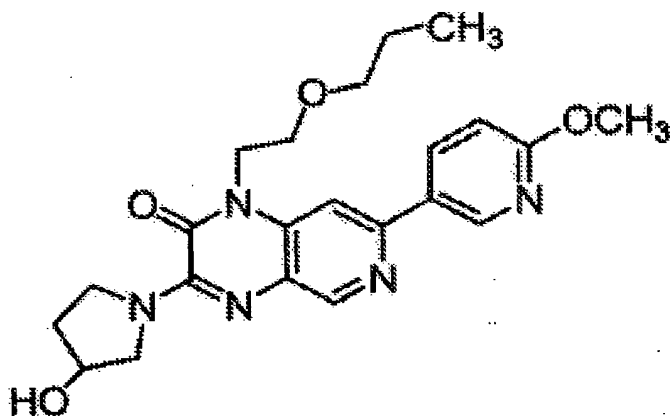
10 1-(1,2-Dihydro-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-3-yl)piperidine-3-carboxamide

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)ethanol in trap 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,82-8,78 (2H), 8,28-8,26 (1H), 7,69 (1H), 7,26 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,67 (1H), 4,52-4,40 (2H), 4,23-4,18 (1H), 4,02 (3H), 3,90-3,71 (4H),
15 3,44-3,37 (2H), 2,71-2,66 (1H), 2,31-2,25 (1H), 1,92-1,77 (3H), 1,60-1,45 (3H), 0,90-0,80 (3H); LRMS m/z 467,2 (berekend voor M+H, 467,5).

Voorbeeld 41

- 5 1-(1,2-Dihydro-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-3-yl)piperidine-4-carboxamide

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van piperidine-4-carboxamide in trap 6. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,78-8,74 (2H), 8,28-8,25 (1H), 7,66 (1H), 6,88-6,85 (1H), 5,58-5,53 (2H), 4,99-4,96 (2H), 4,46-4,28 (2H), 4,02 (3H), 3,84-3,79 (2H), 3,44-3,37 (2H), 3,13-3,07 (2H), 2,65 (1H), 2,06-1,86 (3H), 1,56-1,47 (3H), 0,90-0,82 (3H); LRMS m/z 456,2 (berekend voor $\text{M}+\text{H}$, 467,5).

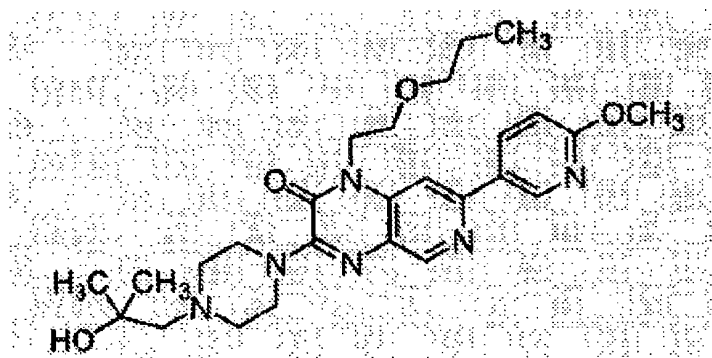
Voorbeeld 42

3-(3-Hydroxypyrrolidine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van pyrrolidine-3-ol in trap 6.
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,74 - 8,71 (2H), 8,26 - 8,23 (1H), 7,61 (1H), 6,86-6,84 (1H), 4,73
 5 (1H), 4,43-4,01 (9H), 3,79-3,76 (2H), 3,40-3,37 (2H), 2,08 (3H), 1,57-1,39 (2H),
 0,90-0,82 (3H); LRMS m/z 426,2 (berekend voor M+H, 426,5).

Voorbeeld 43

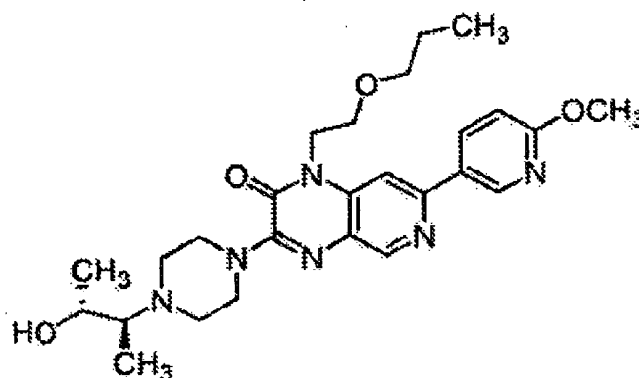
10



Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 2-(piperazine-1-yl)propan-2-ol
 in trap 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (H), 8,24-8,22 (1H), 7,61 (1H), 6,84-6,82 (1H),
 4,42-4,39 (2H), 3,99 (7H), 3,81-3,76 (2H), 3,38 (2H), 3,10-3,00 (1H), 2,81-2,78 (4H),
 15 2,39 (2H), 1,53-1,46 (2H), 1,25 (6H), 0,81-0,75 (3H); LRMS m/z 497,4 (berekend voor
 M+H, 497,6).

Voorbeeld 44

20

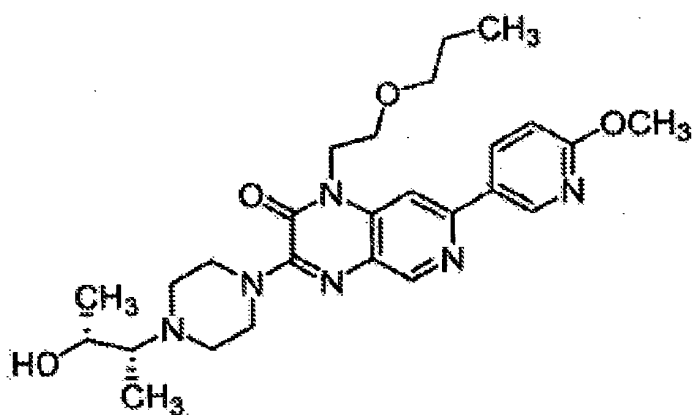


3-(4-((2S,3R)-3-Hydroxybutaan-2-yl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van (2R,3S)-3-(piperazine-1-yl)-butaan-2-ol in trap 6. HRMS m/z 497,4 (berekend voor M+H, 497,6).

5

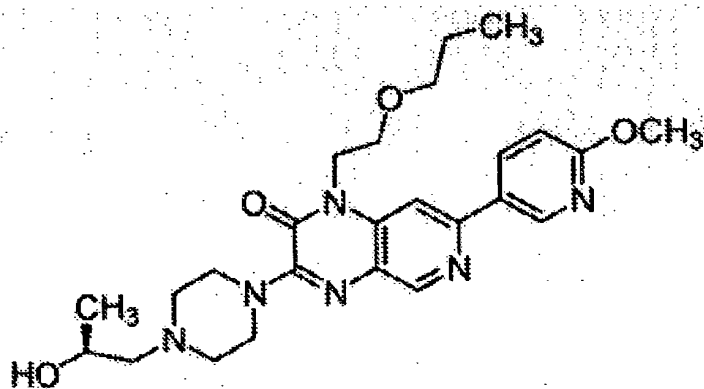
Voorbeeld 45



10 3-(4-((2R,3R)-3-Hydroxybutaan-2-yl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van (2R,3R)-3-(piperazine-1-yl)-butaan-2-ol in trap 6. HRMS m/z 497,4 (berekend voor M+H, 497,6).

15 **Voorbeeld 46**

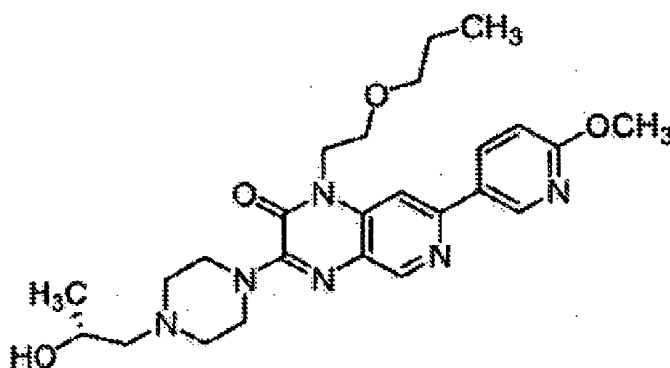


3-(4-((S)-2-Hydroxypropyl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van (S)-1-(piperazine-1-yl)propaan-2-ol in trap 6. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,76 (2H), 8,25 (1H), 7,62 (1H), 6,85-6,82 (1H), 4,71 (2H), 4,43-3,91 (7H), 3,80-3,74 (2H), 3,38-3,35 (2H), 2,83-2,80 (2H), 2,57-2,54 (2H), 2,38-2,29 (2H), 1,54-1,45 (2H), 1,32-1,25 (5H), 0,96-0,79 (3H); HRMS m/z 483,3 (berekend voor M+H, 483,6).

Voorbeeld 47

10

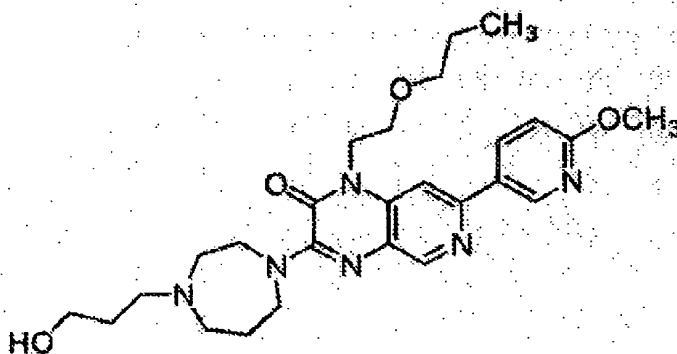


3-(4-((R)-2-Hydroxypropyl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

15 Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van (R)-1-(piperazine-1-yl)propaan-2-ol in trap 6. HRMS m/z 483,3 (berekend voor M+H, 483,6).

Voorbeeld 48

20



3-(4-(3-Hydroxypropyl)-1,4-diazepan-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on

Bereid zoals in voorbeeld 1 onder toepassing van 3-(1,4-diazepan-1-yl)propaan-1-ol in trap 6. HRMS m/z 497,4 (berekend voor M+H, 497,6).

5

O. In vitro-tests

Methode 1: Humane bloedplaatje PDE5-enzyminhibitie-scintillatiebenaderingstest

De IC₅₀ van een testverbinding kan onder toepassing van een in vitro-test onder toepassing van PDE5-enzym geïsoleerd uit humane platelets worden gemeten. De IC₅₀ is de concentratie van de testverbinding die nodig is om de hydrolyse van cGMP in GMP door middel van het PDE5-enzym met 50% vergeleken met de activiteit van niet-geremde controles, te remmen. Het PDE5-enzym voor gebruik in de test kan verkregen worden uitgaande van humane platelets door geschikte modificatie van de methode van Thompson, W.J. et al.; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, zoals beschreven door Ballard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. Het PDE5-enzym dat aldus wordt verkregen kan worden gebruikt om de hydrolyse van [³H]cGMP (Amersham Biosciences) in 5'-nucleotide [³H]GMP te katalyseren. Het [³H]GMP bindt aan yttrium-silicaat-SPA-parels (Amersham Biosciences) en wordt door middel van scintillatietelling gedetecteerd. Meer specifiek kan het effect van een testverbinding met verschillende concentraties in de test worden geëvalueerd door het in aanraking brengen van de verbinding met een vaste hoeveelheid PDE5-enzym bij aanwezigheid van een substraat (cGMP of cAMP in een verhouding 3:1 niet-gelabeld tot [³H]-gelabeld). Scintillatietelling kan worden gebruikt zoals hierboven beschreven ter bepaling van de relatieve PDE5-enzymactiviteit. De inhibitie van de PDE5-enzymactiviteit wordt vervolgens berekend vergeleken met de totale PDE5-enzymactiviteit van niet-geremde controles.

25

PDE5 IC₅₀-test: microtiterplaatformaat met 96 putjes

Reagentia

30

Buffer A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7,4

Buffer B: 2 mg/ml BSA in buffer A (enzymbuffer)

cGMP-substraat: eindconcentratie van 500 nM in de test

De hoeveelheid van ^3H -gelabeld substraat die toegevoegd wordt hangt af van de specifieke activiteit van $[\text{}^3\text{H}]\text{cGMP}$ en het cGMP-substraat wordt met een 10 mM stock-oplossing van koud cGMP in buffer A voor een uiteindelijke substraatconcentratie van 500 nM in de test.

- 5 PDE-enzym: Bereid in buffer B. De verdunningsfactor wordt bepaald door de enzymactiviteit.

SPA-parels: 20 mg/ml suspensie bereid in dH_2O .

	<u>Positieve controle</u>	<u>Negatieve controle</u>	<u>Standaard/testverbinding</u>
10	2 μl 100% DMSO	2 μl 100% DMSO	2 μl standaard/testverbinding
	25 μl buffer A	25 μl buffer A	25 μl buffer A
	25 μl enzym	25 μl buffer B	25 μl enzym
	50 μl substraat	50 μl substraat	50 μl substraat
	50 μl SPA tot stop	50 μl SPA tot stop	50 μl SPA tot stop

15

- Vorraden van standaards en testverbindingen worden bereid in een concentratie van 5 mM in 100% DMSO. De verbinding wordt in reeksen verdund in een verdunningsplaat onder toepassing van een 10-punts $\frac{1}{2}$ log verdunningsformat. 2 μl van de bindingsverdunding wordt toegevoegd in duplo aan de putjes van de testplaat. 2 μl van 100% DMSO worden aan de aangewezen controleputjes toegevoegd. 25 μl buffer A wordt aan alle putjes toegevoegd. 25 μl buffer B wordt aan alle negatieve controleputjes toegevoegd. 25 μl enzym wordt aan alle overgebleven putjes toegevoegd. 50 μl substraat wordt aan elk putje toegevoegd. Platen worden afgedicht en geïncubeerd gedurende 60 minuten op een plaatschudinrichting bij 30°C. 50 μl SPA-parels worden toegevoegd teneinde de reactie stop te zetten. De platen worden wederom afgedicht en gedurende 15 minuten geschud om de parels de mogelijkheid te geven aan het GMP-product te binden. De parels laat men precipiteren gedurende 30 minuten en ze worden vervolgens afgelezen op een NXT TopCount-scintillatieteller. Data worden geanalyseerd met een curve-aanpassingsapplicatie voor een op plaat gebaseerde screening. Percentage inhibitie in deze test wordt als volgt berekend:
- 25
- 30

Inhibitie (%) = $\frac{[(\text{gemiddelde maximum} - \text{verbindingswaarde}) (\text{gemiddelde maximum} - \text{gemiddelde minimum})]}{(\text{gemiddelde maximum} - \text{gemiddelde minimum})} \times 100$.

- 5 De IC₅₀-waarde wordt bepaald vanuit sigmoïde dosisresponscurven van enzymactiviteit tegen concentratie van de verbinding.

Methode 2: Alternatieve humane platelet PDE5-enzyminhibitie-scintillatiebenaderingstest

- 10 De IC₅₀ van een testverbinding kan eveneens worden gemeten in een alternatieve in vitro-test die van methode 1 zoals hieronder beschreven varieert:

PDE5 IC₅₀-test: 96 putjes microtiterplaatformat

- 15 Reagentia

Buffer A: 20 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, pH 7,4

Buffer B: 2 mg/ml BSA in buffer A (enzymbuffer)

cGMP-substraat: eindconcentratie van 50 nM in de test

- 20 De hoeveelheid van ³H-gelabeld substraat die toegevoegd wordt hangt af van de specifieke activiteit van [³H]cGMP en wordt in buffer A verdund.

PDE-enzym: Bereid in buffer B. De verdunningsfactor wordt bepaald door de enzymactiviteit.

SPA-parels: 4 mg/ml suspensie bereid in dH₂O.

- 25

	<u>Positieve controle</u>	<u>Negatieve controle</u>	<u>Standaard/testverbinding</u>
	3 µl 100% DMSO	3 µl 100% DMSO	3 µl standaard/testverbinding
	27 µl buffer A	27 µl buffer A	27 µl buffer A
	30 µl enzym	30 µl buffer B	30 µl enzym
30	30 µl substraat	30 µl substraat	30 µl substraat
	30 µl SPA tot stop	30 µl SPA tot stop	30 µl SPA tot stop

Vorraden van standaard en testverbindingen worden bereid in een concentratie van 2 mM in 100% DMSO. De testverbinding wordt in een reeks verdund in een verdunningsplaat onder toepassing van een 8-punts 1/5 log verdunningsformat zodanig dat de uitgangskoncentratie in de test 2 μ M is voor een aanvankelijke IC₅₀-screen. 27 μ l μ l
 5 buffer A wordt toegevoegd aan de putjes van de testplaat. Vanuit de verdunningsplaat wordt 3 μ l verdunde verbinding afgegeven in duplo dan wel wordt 3 μ l 100% DMSO (voor positieve en negatieve controles) toegevoegd. 30 μ l enzym wordt toegevoegd. Voor de negatieve controle putjes wordt buffer B in de plaats gesteld van het enzym. 30 μ l gelabeld substraat wordt aan alle putjes toegevoegd.

10 Na incuberen gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur wordt de reactie gestopt met de toevoeging van 30 μ l yttriumsilicaatparels. Deze parels hebben een hoge dichtheid en vereisen een constant roeren terwijl zij aan de plaat worden toegevoegd. De platen worden afgedicht en geschud op een plaatschudapparaat gedurende vijftien minuten om de parels de mogelijkheid te geven om aan het GMP-product te binden.

15 Nadat men de parels de mogelijkheid heeft gegeven om te precipiteren gedurende 30 minuten worden de platen op een NXT TopCount-scintillatieteller afgelezen en de data worden als volgt geanalyseerd. Percentage inhibitiewaarden worden berekend gebruikmakend van de gemiddelde van de 0% en 100% controles op elke plaat. De schattingen van de 4 parameters van de logistische, sigmoïde dosisresponsmodel worden
 20 vervolgens berekend gebruikmakend van het putjesniveaupercentage-inhibitiewaarde voor de verbinding. De formule voor het vier-parameter logistisch model kan worden uitgedrukt als $Y = ((a - d) / (1 + (X / c)^b)) + d$, waarin Y de respons is, X de concentratie is en a het lagere asymptoot is (minimumrespons), d de bovenste asymptoot is (maximale respons), c het model IC₅₀ is (in dezelfde eenheden als X) en b de helling is
 25 (zoals beschreven in De Lean, A., P.J. Munson, en D. Rodbard ("Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves." *Am. J. Physiol.* 235(2): E97-E102, 1978). Deze schattingen worden gebruikt om de concentratie te berekenen die met 50% inhibitie correspondeert.

30 Verbindingen werden volgens methode 2 hierboven getest waarbij IC₅₀-waarden zoals zij in tabel C beschreven zijn verkregen worden.

Tabel C

Voorbeeld #	PDE5 IC50 (nM)	Voorbeeld #	PDE5 IC50 (nM)
1	3,28	25	1,87
2	2,38	26	47,1
3	1,01	27	9,31
4	0,225	28	43,1
5	0,203	29	3,07
6	0,313	30	311
7	0,083	31	45,8
8	0,517	32	158
9	0,248	33	13,6
10	0,193	34	12,6
11	0,177	35	1,69
12	0,721	36	423
Voorbeeld #	PDE5 IC50 (nm)	Voorbeeld #	PDE5 IC50 (nM)
13	1,35	37	18,1
14	832	38	42,2
15	1190	39	0,217
16	3,34	40	0,296
17	7,71	41	0,249
18	29,9	42	0,421
19	102	43	0,208
20	1,59	44	0,33
21	413	45	0,295
22	>2000	46	0,306
23	1790	47	0,226
24	1400	48	1,07

P. Ex vivo-tests

Methode 3: Aortaringtest

Een testverbinding kan in een ex vivo-test worden getest die de rechtstreekse relaxatie van rattenaortaringen blootgesteld aan de verbinding meet. In deze test veroorzaakt een testverbinding een relaxatie van een aortaring door verhoging van het cGMP-sig-
 5 naal veroorzaakt door een stabiele exogene stikstofoxidedonor, diethyltriamine NONOaat (diazen-1-ium-1,2-diolaat) ("DETA-NO"). Een CO_{50} met 95% betrouwbaarheidsintervallen voor door een verbinding veroorzaakte relaxatie wordt berekend als een potentie-index. De EC_{50} is de concentratie van een testverbinding die 50% produ-
 10 ceert van de maximaal mogelijke effectieve respons voor een testverbinding.

Mannelijke Sprague-Dawley-ratten (250-350 g) worden verstikt door toepassing van CO_2 -gas en hun thoraxaorta's worden zorgvuldig eruit geprepareerd en in Krebs-buffer gebracht. De aorta's worden vervolgens zorgvuldig geprepareerd vrij van bind-
 weefsel en worden ze verdeeld in 8 coupes met een lengte van 3-4 mm.

15 Aortaringen worden gesuspendeerd tussen parallelle roestvrijstalen draden in een van een watermantel van $37^\circ C$ weefselbad van 15 ml onder een rustspanning van 1 gram. De spanning wordt gemeten gebruikmakend van een isometrische spannings-transducers en wordt geregistreerd gebruikmakend van een Ponemah-weefselplatform-systeem. Elk preparaat laat men equilibreren gedurende ten minste 60 minuten vooraf-
 20 gaande aan het testen van de verbinding. Gedurende deze tijdsperiode worden de weefsels tevens geïncubeerd met $200 \mu M$ NG-monomethyl-L-arginine ("L-NMMA") en het incubatiemedium wordt verwisseld om de 15 tot 20 minuten (L-NMMA wordt toegevoegd na elke wasbewerking om de eindconcentratie op $200 \mu l$ in elk weefselbad in stand te houden.

25 Na de periode van equilibreren worden basislijnspressies voor elk weefsel geregistreerd. De vasoconstrictorrespons op fenyleferine ($1 \mu M$) wordt vastgesteld en wanneer de respons op fenyleferine een maximum bereikt is de vasculaire reactiviteit hierop aansluitend bepaald door een challenge van acetylcholine ($1 \mu M$). Na een andere periode van uitwassen wordt een tweede basislijnwaarde geregistreerd na toevoeging
 30 van de vasoconstrictor noradrenaline ($25 nM$) aan elk bad en incuberen van de weefsels gedurende een tijdsperiode van ongeveer 15 minuten die voldoende is om de weefsels een stabiele toon te verlenen. Een exogene no-drive wordt aangeleverd gebruikmakend van de stabiele stikstofoxidedonor DETA-NO. De concentratie DETA-NO wordt ge-

tritreerd (cumulatief in half-log incrementen) teneinde ca. 5 tot 15% relaxatie van de door noradrenaline veroorzaakte precontractie tot stand te brengen. Cumulatieve concentratieresponscurven worden geproduceerd in een enkele ring gewoonlijk onder toepassing van 5 doseringen/ring en door 15 minuten in te lassen.

5

Methode 4: Alternatieve aortaringtest

Methode 3 kan zodanig gemodificeerd worden dat een alternatief protocol verschaft wordt voor het meten van de rechtstreekse relaxatie van rattenaortaringen die aan een testverbinding blootgesteld worden. Deze alternatieve methode varieert van methode 3 zoals hieronder wordt beschreven:

10

Voor de alternatieve methode wordt het endothelium eerst verwijderd door zacht wrijven van het lumen van het vat tezamen tussen de vingers voorafgaande aan het gereedmaken van de ringen (naakte ringen). De restspanning wordt ingesteld op 2 gram en de vasoconstrictorrespons op een maximale concentratie van fenyleferine (1 μ M) wordt bepaald gevolgd (na een uitwasperiode) door twee verdere blootstellingen aan 300 nM fenylefrine. De concentratie-responsrelatie op noradrenaline wordt in elk weefsel geproduceerd over een concentratiegebied van 0,1 tot 300 nM. Na een andere periode van uitwassen worden de weefsels verzameld met een EC₉₀-concentratie van noradrenaline voor het testen van de verbinding.

20

Q. Biologische protocols -- in vivo-tests

Methode 5: CulexTM-test

Het effect van een testverbinding op systemisch arteriële bloeddruk kan geëvalueerd worden in een bewuste vooraf gecanuleerde spontane hypertensieve rat ("SHR")-model. Deze test wordt uitgevoerd gebruikmakend van een geautomatiseerde bloedmonster afnemend systeem ("ABS"). Het CulexTM-ABS-systeem (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette, IN) omvat een laptopcomputer, vier controle-eenheden en metabolische kooien. Dit ABS-systeem maakt de verzameling mogelijk van multiple bloedmonsters afkomstig van een enkele rat zonder onnodige stress aan het dier te bezorgen. Bovendien maakt het ABS-systeem een verzameling mogelijk van urinemonsters die mogelijkcrwijze gebruikt kunnen worden voor biomarkeridentificaties. Door deze benadering worden doeltreffendheid en standaard farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd in de bewuste ontspannen SHR-ratten simultaan teneinde de relatie te

30

definiëren tussen plasmavrije geneesmiddelconcentratie of potentiële biomarker(s) en een farmacologisch effect (reductie van de gemiddelde arteriële bloeddruk).

SHR-ratten die 12 tot 16 weken oud zijn, met een gewicht van 300 g, ondergaan een chirurgische canulatie van zowel de halsslagaders als de rechter carotide-ader. Na chirurgisch herstel worden de dieren geplaatst in de CulexTM-kooien en worden gestimuleerd tot een beweging-responsarm met een sensor die de kooibeweging controleert wanneer het dier beweegt om te verhinderen dat de katheters in de war raken. Verbindingen worden gemaakt tussen de rechter halsslagkatheter en de CulexTM steriele buis die gebruik werd voor het afnemen van bloedmonsters, en de linker halsslagkatheter voor de toediening van de verbinding en de katheter in de rechter carotide-ader wordt in verbinding gesteld met een druktransducer voor het volgen van de bloeddruk. Om de katheters open te houden wordt de rechter halsslagadercanule in stand gehouden door de "tend"-functie van de CulexTM die de katheter spoelt met 20 µl heparinezoutoplossing (10 eenheden/ml) om de 12 minuten of tussen het afnemen van monsters en de linker slagadercanule wordt met heparinezoutoplossing (20 eenheden/ml) gevuld. De opening van de rechter carotidecanule wordt in stand gehouden door een langzame infusie van heparinezoutoplossing hetzij rechtstreeks in de verlengslang wanneer de bloeddruk niet geregistreerd is dan wel door de druktransducer tijdens het volgen van de bloeddruk. Dieren laat men acclimatiseren gedurende ten minste twee uur voorafgaande aan de evaluatie van de verbinding. Een testverbinding kan intraveneus dan wel door oraal gavage worden toegediend. Protocollen met betrekking tot het afnemen van bloedmonsters (tijdstip van afnemen van een monster en volume) worden geprogrammeerd gebruikmakend van een CulexTM-software. De totale hoeveelheid afgenomen bloed uit elk dier zal de 750 µl/24 uur en 10 ml/kg binnen twee weken niet overschrijden. Hartritme, bloeddruk en geneesmiddelconcentratie worden gevolgd. Systemische arteriële bloeddruk en hartsnelheid worden geregistreerd door middel van PONEMAH (Gould Instrument System, Valley, View, OH), een druktransducer door een data-acquisitiesysteem voor het registreren van de bloeddruk en het hartritme gedurende 6 tot 24 uur gebaseerd op een experimenteel protocol. De gemiddelde arteriële bloeddruk (primair eindpunt) wordt geanalyseerd voor het beoordelen van de efficiëntie van de verbinding.

Bloedmonsters worden geanalyseerd voor het meten van de plasmageneesmiddel-concentratie gebruikmakend van de LC/MS/MS-methode die hieronder beschreven is en voor het evalueren van potentiële biomarkers.

5 LC/MS/MS-methode

Monsterbereiding: Plasmamonsters (50 µl onbekend, controle of blank) worden gemengd met 10 µl acetonitril:water of een standaardoplossing van een testverbinding en 150 µl van een inwendige standaardoplossing (100 ng/ml van een testverbinding in acetonitril). Het mengsel wordt bij 3000 rpm gedurende 5 min gecentrifugeerd en 125
10 µl van de supernatant wordt op een plaat met 96 putjes overgebracht. Het oplosmiddel wordt afgedampt onder een stroom stikstof en het residu wordt met 80 µl acetonitril/0,1% waterig mierenzuur (20:80 vol./vol.) gereconstitueerd.

Een volume van 20 µl van elk bereid monster wordt geïnjecteerd op een Phenomenex Synergi 4 µm MAX-RP 2,0 x 75 mm-kolom en wordt geëluëerd met een snel-
15 heid van 0,4 ml/min gebruikmakend van een gradiëntelutie van 0,1% waterig mierenzuur (mobiele fase A) tot acetonitril (mobiele fase B). Het gradiëntprogramma bestaat uit de initiële toepassing van 90% mobiele fase A gevolgd door een lineaire gradiënt tot 75% mobiele fase B van 0,2 tot 1,15 min na injectie en in stand gehouden op 75% mobiele fase B tot 2,0 minuten. De mobiele fase werd lineair terugveranderd naar 90%
20 mobiele fase A van 2,0 tot 2,10 minuten en de volgende injectie vond plaats na 3,0 minuten. Detectie werd uitgevoerd door middel van massaspectrometrie gebruikmakend van positieve ionelektrospray (ESI) met een multiple reactiemonitoring van de transities m/z 454,00 (MH^+ een testverbinding) $\rightarrow$ m/z 408,00, m/z 466,24 (MH^+ een testverbinding) $\rightarrow$ 409,33. De ionsprayvoltage wordt op 5000 ingesteld. Een calibratie-
25 curve wordt geproduceerd gebruikmakend van piekoppervlakteverhoudingen van het analyt vergeleken met de interne standaard. Desbetreffende concentraties worden bepaald door een omgekeerde voorspelling afkomstig van hun piekoppervlakteverhoudingen tegen de calibratiecurve.

30 Methode 6: Implantatie van radiotransmitters en hierop volgende bloeddrukscreening door telemetrie in spontane hypertensieve ratten

SHR-ratten worden verdoofd met behulp van isofluraangas via een isofluraanverdovingsinrichting die zodanig gecalibreerd is dat zij isofluraan binnen een gebied van

percentages naarmate zuurstof passeert door de inwendige kamers van de inrichting, afgegeven wordt. De dieren worden in een inductiekamer gebracht en ze kregen toegediend isofluraan in een hoeveelheid van 4-5% om een chirurgisch niveau van anesthesie te bereiken. Zij worden op 1-2% in stand gehouden gedurende de chirurgische procedure via een neuskegel waarbij isofluraan afgeleverd wordt via een kleinere isofluraanverdoovingsapparaat op de chirurgische tafel.

Na toediening van de verdoving worden de ratten geïmplantéerd met transmitters gebruikmakend van aseptische procedures met behulp van in de handel verkrijgbare steriele radiotelemetrie-eenheden (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136). Voorafgaande aan de chirurgische ingreep wordt het chirurgische veld geschoren, gewreven met DialTM-antimicrobiële oplossing (die 4% chloorhexidinegluconaat en 4% isopropylalcohol bevatte) gevolgd door een applicatie van jodium (10%) spray-oplossing. Een 2,5 tot 3,0 cm laparotomie wordt uitgevoerd en de radiotelemetrie-eenheden worden in de buik geïmplantéerd waarbij het katheterpuntje in de abdominale aorta erin gebracht wordt. Baby Weitlaner-retractoren worden gebruikt om het zachte weefsel te behouden. Een 1 cm sectie van de abdominale aorta wordt ten dele geprepareerd en de coupe die kruisvormig beklemd wordt gedurende korte tijd wordt geperforeerd met een 21-maat naald en het transmitterskatheterpuntje wordt in het vat geïntroduceerd en vastgemaakt door middel van een enkele 4,0 zijde-hechting verankerd aan de aangrenzende psoaspier. Het transmitterlichaam wordt vervolgens in de buikholte gebracht en wordt simultaan vastgemaakt aan de abdominale spierwand terwijl er gehecht wordt met 4,0 zijde-hechting. De huidlaag wordt dichtgemaakt met subdermale continue 4,0 absorbeerbare hechting. Een subcutane (s.c.) toediening van marcaïne gevolgd door een topische applicatie van jodium wordt toegediend in en om de hechtingslijn na het dichtmaken. Alle ratten ontvingen een postoperatieve injectie van buprenorfine @ 0,05 mg/kg, s.c. voorafgaande aan het terugwinnen van de bewustwording. Een gebruikelijk doseringsvolume van een rat van 0,300 kg zal 0,050 ml zijn. De ratten dienen volledig hersteld te zijn van hun operatieve verdoving voorafgaande aan de toediening van buprenorfine. Zij ontvangen vervolgens dezelfde dosering eenmaal daags gedurende 2 achtereenvolgende dagen tenzij het dier vertoont dat het in een nadelige postoperatieve pijn verkeert.

Na de chirurgische ingreep worden de ratten naar hun kooien teruggebracht en worden afzonderlijk gehuisvest op stevige kooien die voorzien zijn van een papieren

ondergrond. Een periode van niet minder dan 7 dagen wordt toegekend voor herstel voordat experimentele procedures worden begonnen. Waargenomen werd dat de ratten gebruikelijk hypertensief zijn gedurende enkele dagen na de chirurgische ingreep en terugkeren tot "normotensieve" niveaus tegen ca. 7 dagen na de chirurgische ingreep.

- 5 Zij krijgen standaardrattenvoer toegediend en krijgen water ad libitum gedurende de gehele periode van het experiment.

Testverbindingen worden door gavage door de maag (i.g.) toegediend, gebruikmakend van een roestvrijstalen 2,5 inch 18-maat gavagenaald met een rond uiteinde. Voor enkelvoudige dagelijkse dosering is het targetvolume 3,33 ml/kg i.g. De dosis-
10 volume voor een testverbinding is ca. 1 ml/rat. De dragers waarin een testverbinding wordt toegediend is methylcellulose (0,5%) + Tween 80 (0,1%) in 50 mM citraatbuffer pH=5,0.

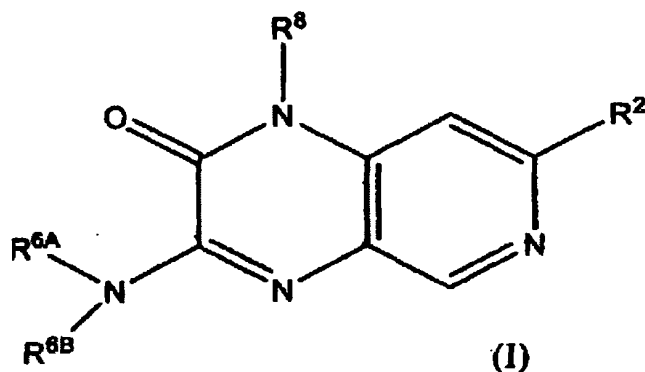
Bloeddrukdata worden verkregen gebruikmakend van Data Sciences International's data acquisition program (Version 3,0). Bloeddrukmonsters worden geregistreerd
15 met intervallen van 1,5-3 minuten gedurende een 5 seconden tijdsperiode, 24 uur per dag voor het gehele onderzoek. Deze gegevens worden geprocesseerd door middel van Data Science's data analysesoftware in gemiddelden van een gewenste tijdsinterval. De reductie van alle andere data wordt Microsoft ExcelTM spreadsheets uitgevoerd.

Alle documenten die in deze aanvraag vermeld zijn worden uitdrukkelijk opgenomen bij wijze van referentie alsof deze in hun geheel beschreven worden. Wanneer
20 elementen van de onderhavige uitvinding geïntroduceerd worden of de voorkeursuitvoeringsvormen hiervan geïntroduceerd worden wordt met de termen "een", "het" of "voornoemd" bedoeld dat er sprake is van één of meer elementen. De termen "omvat", "waaronder" en "met" zijn bedoeld als omvattende en betekenen dat zij additionele
25 elementen kunnen zijn die anders zijn dan de opgesomde elementen.

CONCLUSIES

1. Verbinding of een farmaceutisch zout van de verbinding waarin de verbinding de structuur met formule I heeft:

5



waarin

R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit aryl en een ringheterocyclylgroep met 3 tot 10 leden waarin R^2 aryl- en heterocyclylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-OC(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$, $-N(R^{201})C(O)R^{202}$, $-C(O)NR^{201}R^{202}$, $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$, $-SR^{201}$, $-S(O)R^{201}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarin alkyl, alkenyl en alkynyl en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} en R^{203} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, alkoxy, carboxy en $-C(O)NH_2$;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een partieel of geheel verzadigde 3 tot 14 leden bevattende ringheterocyclyl, waarin het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd kan zijn door één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$ en

-C(O)NR⁶⁰¹C(O)R⁶⁰², waarin (a) voornoemde alkyl, alkenyl, alkynyl en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kan zijn door één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, oxo, -OR⁶⁰³, -C(O)R⁶⁰³, -C(O)OR⁶⁰³, -OC(O)R⁶⁰³, -NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, -N(R⁶⁰³)C(O)R⁶⁰⁴,
 5 -C(O)NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, -C(O)NR⁶⁰³C(O)R⁶⁰⁴, -SR⁶⁰³, -S(O)R⁶⁰³, -S(O)₂R⁶⁰³, -N(R⁶⁰³)S(O)₂R⁶⁰⁴ en -S(O)₂NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, -C(O)NR⁶⁰³C(O)R⁶⁰⁴, -SR⁶⁰³, -S(O)R⁶⁰³, -S(O)₂R⁶⁰³, -N(R⁶⁰³)S(O)₂R⁶⁰⁴ en -S(O)₂NR⁶⁰³R⁶⁰⁴, en (b) voornoemde aryl- en heterocyclylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl,
 10 alkenyl, alkynyl, cyaan, oxo, -OR⁶⁰¹, -C(O)R⁶⁰¹, -C(O)OR⁶⁰¹, -OC(O)R⁶⁰¹, -NR⁶⁰¹R⁶⁰², -N(R⁶⁰¹)C(O)R⁶⁰², -C(O)NR⁶⁰¹R⁶⁰², -C(O)NR⁶⁰¹C(O)R⁶⁰², -SR⁶⁰¹, -S(O)R⁶⁰², -S(O)₂R⁶⁰¹, -N(R⁶⁰¹)S(O)₂R⁶⁰² en -S(O)₂NR⁶⁰¹R⁶⁰²;

R⁶⁰¹, R⁶⁰², R⁶⁰³ en R⁶⁰⁴ elk onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl, waarin (a) voornoemde R⁶⁰¹- en R⁶⁰²-
 15 alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkenyl, alkynyl, halogeenalkenyl, hydroxyalkenyl, carboxyalkenyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy, en (b) de R⁶⁰¹- en R⁶⁰²-alkenyl- en -alkynylsubstituenten eventueel
 20 gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy;

R⁸ is alkyl; waarin de R⁸-substituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande
 25 uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, alkenyl, alkynyl, -OR⁸⁰¹, -C(O)R⁸⁰¹, -C(O)OR⁸⁰¹, -OC(O)R⁸⁰¹, -NR⁸⁰¹R⁸⁰², -N(R⁸⁰¹)C(O)R⁸⁰², -C(O)NR⁸⁰¹R⁸⁰² en -C(O)NR⁸⁰¹C(O)R⁸⁰², waarin voornoemde alkenyl- en alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo en
 30 alkoxy; en

R⁸⁰¹ en R⁸⁰² onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl, waarin (a) wanneer voornoemd alkyl methyl is, voornoemd methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten, (b) wanneer voornoemd alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl

eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy, en (c) voornoemde R^{801} en R^{802} alkenyl- en alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy.

10 2. Verbinding volgens conclusie 1, waarin:

R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl waarin het R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $-C(O)OR^{201}$, $-NR^{201}R^{202}$ en $-S(O)_2R^{201}$; waarin de alkyl- en alkenylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$; en

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl, waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy en alkoxy;

R^{6A} en R^{6B} tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een partieel of volledig verzadigd 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring vormen waarin de 5 tot 7 leden bevattende heterocyclische ring eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, cyaan, oxo, alkyl, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarin (a) de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$ en $-C(O)NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarin (a) R^{601} en R^{602} alkyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalky-

nyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy;

R^8 is alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$; en

5 R^{801} is gekozen uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarin (a) wanneer het alkyl methyl is, het methyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten, (b) wanneer het alkyl ten minste twee koolstofatomen omvat, het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, carboxy, oxo en alkynyl, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

10

3. Verbinding volgens conclusie 2 waarin R^8 C_1 - C_4 -alkyl gesubstitueerd met $-OR^{801}$ is, waarin R^{801} C_1 - C_4 -alkyl is, eventueel met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten gesubstitueerd, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

15

4. Verbinding volgens conclusie 3 waarin:

R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl, thienyl en pyridinyl, waarin de R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, halogeen, alkyl, $-OR^{201}$, $-C(O)R^{201}$, $NR^{201}R^{202}$, en $-S(O)_2R^{201}$; waarin het alkyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer $-OR^{203}$ en

20

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

25

5. Verbinding volgens conclusie 4 waarin:

de R^2 fenyl, thienyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$;

30

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

6. Verbinding volgens conclusie 3 waarin:

R^{6A} en R^{6B} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl vormen dat gekozen is uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny,

morfolinyl en diazapinyl, waarin de pyrrolidinyl, piperadinyl, piperazinyl, morfolinyl en diazapinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, $-OR^{601}$ en $-C(O)NR^{601}R^{602}$, waarin de alkylsubstituent eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten gekozen uit de groep bestaande uit $-OR^{603}$, $-C(O)OR^{603}$ en $-NR^{603}R^{604}$; en

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

7. Verbinding volgens conclusie 3 waarin:

R^{6A} en R^{6B} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl vormen die gekozen is uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl waarin piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$ of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

8. Verbinding volgens conclusie 3 waarin R^{6A} en R^{6B} tezamen met de stikstof waarmee ze verbonden zijn een piperazinyl vormen waarbij het piperazinyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2C(O)OH$ en $-C(O)NH_2$ of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

9. Verbinding volgens conclusie 3 waarin:

R^2 gekozen is uit de groep bestaande uit fenyl en pyridinyl, waarbij het fenyl en pyridinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit hydroxy, chloor, fluor, methyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ en

vormen R^{6A} en R^{6B} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl gekozen uit de groep bestaande uit piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl

waarbij het piperadinyl, piperazinyl en morfolinyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

10. Verbinding volgens conclusie 9 waarin:

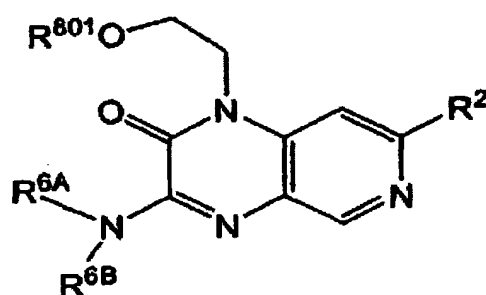
R^2 met methoxy gesubstitueerd pyridinyl is;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een piperazinyl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, ethyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ en $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; en

R^8 propoxyethyl is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

11. Verbinding of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, waarin de verbinding de structuur met formule I-12 heeft:



(I-12)

waarin:

R^2 pyridinyl is eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, nitro, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, $-\text{OR}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{201}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{201}$, $-\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{N}(\text{R}^{202})\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{201}\text{C}(\text{O})\text{R}^{202}$ en $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$; waarbij de alkyl, alkenyl en alkynyl en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd

kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, $-OR^{203}$ en $-C(O)OR^{203}$;

R^{201} , R^{202} en R^{203} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof en alkyl waarbij het alkyl eventueel gesubstitueerd kan zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, hydroxy, alkoxy, carboxy en $-C(O)NH_2$;

R^{6A} en R^{6B} vormen tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een 5 tot 7 leden bevattende ten dele of volledig verzadigde heterocyclering waarin het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is met één of meer substituenten die onafhankelijk van

elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, halogeen, oxo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, cycloalkyl, aryl en heterocyclyl, waarin (a) de alkyl-, alkoxy-, alkylamino-, alkylcarbonyl-, alkenyl-, alkynyl- en cycloalkylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die

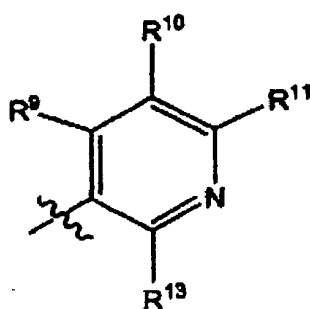
onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, oxo, $-OR^{603}$, $-C(O)R^{603}$, $-C(O)OR^{603}$, $-OC(O)R^{603}$, $-NR^{603}R^{604}$, $-N(R^{603})C(O)R^{604}$, $-C(O)NR^{603}R^{604}$, $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ en $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$, $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$, $-SR^{603}$, $-S(O)R^{603}$, $-S(O)_2R^{603}$, $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ en $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ en (b) het R^6 aryl en de heterocyclylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onaf-

hankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyaan, oxo, $-OR^{601}$, $-C(O)R^{601}$, $-C(O)OR^{601}$, $-OC(O)R^{601}$, $-NR^{601}R^{602}$, $-N(R^{601})C(O)R^{602}$, $-C(O)NR^{601}R^{602}$, $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$, $-SR^{601}$, $-S(O)R^{602}$, $-S(O)_2R^{601}$, $N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ en $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$;

R^{601} , R^{602} , R^{603} en R^{604} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, alkenyl en alkynyl waarbij (a) de R^{601} - en R^{602} -alkyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkynyl, halogeenalkynyl, hydroxyalkynyl, carboxyalkynyl, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy en (b) de R^{601} - en R^{602} -alkenyl- en -alkynylsubstituenten eventueel gesubstitueerd zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit halogeen, cyaan, hydroxy, carboxy, oxo, alkoxy, halogeenalkoxy, hydroxyalkoxy en carboxyalkoxy; en

R^{801} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof en methyl, ethyl en propyl, waarin voornoemd methyl, ethyl en propyl eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met 1, 2 of 3 fluorsubstituenten.

5 12. Verbinding volgens conclusie 11 waarin R^2



10 is, waarbij R^9 , R^{10} , R^{11} en R^{13} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

15 13. Verbinding volgens conclusie 12 waarin R^9 , R^{10} en R^{13} telkens waterstof zijn en R^{11} gekozen is uit de groep bestaande uit waterstof, chloor, fluor, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ en $-S(O)_2CH_2(CH_3)$; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

20 14. Verbinding volgens conclusie 12 waarin R^9 , R^{10} en R^{13} telkens waterstof zijn en R^{11} methoxy is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

15. Verbinding volgens conclusie 11 waarin:

25 R^{6A} en R^{6B} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn een heterocyclyl vormen dat gekozen is uit de groep bestaande uit pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny, waarin de pyrrolidiny, piperadiny, piperaziny, morfoliny en diazapiny eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met één of meer substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit chloor, hydroxy, methyl, ethyl, propyl, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, $CH_2C(CH_3)_2NH_2$,

-CH(CH₃)CH(CH₃)NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂C(O)OH, en -C(O)NH₂; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

16. Verbinding volgens conclusie 1 gekozen uit de groep bestaande uit:

5

7-(6-methoxypyridine-3-yl)-3-(piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on;

10

3-[(1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(6-methoxypyridine-3-yl)-3-morfoline-4-yl-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]-pyrazine-2(1H)-on;

15

3-(3-hydroxypiperidine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

20

3-[3-(hydroxymethyl)piperidine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

25

tert-butyl-{4-[7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl]-piperazine-1-yl}acetaat;

{4-[7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)-1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl]piperazine-1-yl}azijnzuur;

30

3-[(3S)-4-(2-hydroxyethyl)-3-methylpiperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-[4-(3-hydroxypropyl)-3,5-dimethylpiperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-[4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

5 3-[4-(2-hydroxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(4-chloorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

10

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-hydroxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

15

7-(4-(dimethylamino)-2-methylfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(3-chloorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

20

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-methoxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(2,4-difluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

25

7-(4-(ethylsulfonyl)fenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

30

7-(2-fluor-3-methoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazine-1-yl)-7-(4-isopropoxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(isochinoline-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)-pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

5 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-(hydroxymethyl)fenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(4-ethoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

10 7-(4-fluor-3-methylfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(2,3-difluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

15 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-p-tolylpyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

20 7-(5-acetylthiofeen-2-yl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(3-methoxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

25 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(3-(hydroxymethyl)fenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-(pyridine-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

30 7-(3-ethoxyfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

5 7-(5-chloor-2-fluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(4-methoxy-3-methylfenyl)-1-(2-propoxyethyl)[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

10 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)-7-m-tolylpyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

15 3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-7-(2-hydroxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

7-(2-fluorfenyl)-3-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

20 3-(4-ethylpiperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl)piperidine-3-carboxamide;

25 1-(1,2-dihydro-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-2-oxo-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-3-yl)piperidine-4-carboxamide;

3-(3-hydroxypyrrolidine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)-[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

30

3-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-((2S,3R)-3-hydroxybutaan-2-yl)piperazine-1-yl)-8-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

5 3-(4-((2R,3R)-3-hydroxybutaan-2-yl)piperazine-1-yl)-8-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-((S)-2-hydroxypropyl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

10 3-(4-((R)-2-hydroxypropyl)piperazine-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

3-(4-(3-hydroxypropyl)-1,4-diazepan-1-yl)-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on;

15

en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

17. Verbinding volgens conclusie 1 zijnde 3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]-7-(6-methoxypyridine-3-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrido[3,4-b]pyrazine-2(1H)-on of
20 farmaceutisch aanvaardbare zouten hiervan.

18. Farmaceutische samenstelling die een verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-17 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan en een farmaceutisch aanvaardbare drager omvat.

25

19. Werkwijze voor de behandeling van een ziekte die gekozen is uit de groep bestaande uit cardiovasculaire ziekten, metabolische ziekten, ziekten van het centrale zenuwstelsel, longziekte, seksuele disfunctie, pijn en nierdisfunctie, welke het toedienen omvat van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding volgens één of
30 meer der voorafgaande conclusies 1-17; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan aan een patiënt die daar behoefte aan heeft.

20. Methode volgens conclusie 18 waarbij de cardiovasculaire ziekte hypertensie is.

22. Werkwijze voor het bevorderen van het zenuwherstel in een patiënt, welke methode het toedienen omvat aan de patiënt van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-17; of van
5 een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

22. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-17 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan toepasbaar als geneesmiddel.

10 23. Toepassing van een verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-17 of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan voor de productie van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte die gekozen is uit groep bestaande uit cardiovasculaire ziekte, metabolische ziekte-toestanden, longziekten, seksuele disfunctie, pijn en renale disfunctie.

15

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE	
		P6015086NL	
Nederlands aanvraag nr.		Indieningsdatum	
2000583		11-04-2007	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam)			
Pfizer Products Inc.			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type		Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr.	
		SN 48867	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de internationale classificatie (IPC)			
C07D471/04 A61K31/4985 A61P9/00			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimumdocumentatie			
Classificatiesysteem		Classificatiesymbolen	
IPC8		C07D	
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III.	☒	GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV.	☐	GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

NL 2000583

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP

INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P9/00

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)

C07D

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het onderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C -----	
A	EP 1 364 950 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 26 november 2003 (2003-11-26) alinea [0007]; conclusie 1 -----	1-23
A	US 2002/147199 A1 (MARX DEGENHARD [DE] ET AL MARX DEGENHARD [DE] ET AL) 10 oktober 2002 (2002-10-10) alinea's [0001], [0056] -----	1-23
P,A	WO 2006/126082 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US]; BENSON ALAN GEORGE [US]; BELL AND) 30 november 2006 (2006-11-30) bladzijde 2, regel 10 - regel 12; conclusie 1 -----	1-23



Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.



Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

* Speciale categorieën van aangehaalde documenten

A niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft

D in de octrooiaanvraag vermeld

E eerdere octrooi(aanvraag), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven

L om andere redenen vermelde literatuur

O niet-schriftelijke stand van de techniek

P tussen de voorrangsdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur

T na de indieningsdatum of de voorrangsdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwarend is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding

X de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur

Y de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht

Z lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooipublicatie

Datum waarop het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type werd voltooid

30 Augustus 2007

Verzenddatum van het rapport van het onderzoek naar de stand van de techniek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Bakboord, Joan

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octroolaanvraag Nr.:
SN 48867
NL 2000583

Although claims 19-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

**ONDERZOEKSRAPPORT BETREFFENDE HET
RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND
VAN DE TECHNIEK VAN HET INTERNATIONALE TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een onderzoek naar
de stand van de techniek

NL 2000583

In het rapport genoemd octrooigescrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 1364950	A1	26-11-2003	CA 2438294 A1 06-09-2002
			CN 1503797 A 09-06-2004
			WO 02068419 A1 06-09-2002
			MX PA03007623 A 04-12-2003
			NZ 527741 A 19-12-2003
US 2002147199	A1	10-10-2002	GEEN
WO 2006126082	A	30-11-2006	GEEN



File No. SN48867	Filing date (day/month/year) 11.04.2007	Priority date (day/month/year) 21.04.2006	Application No. NL2000583
International Patent Classification (IPC) INV. C07D471/04 A61K31/4985 A61P9/00			
Applicant Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut, Veren			

This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the application

Examiner

Bakboord, Joan

WRITTEN OPINION

Application number
NL2000583

Box No. I Basis of this opinion

1. This opinion has been established on the basis of the latest set of claims filed before the start of the search.
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the application as filed.
 - ☐ filed together with the application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION

Application number
NL2000583

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire application

☒ claims Nos. 19-21

because:

☒ the said application, or the said claims Nos. 19-21 relate to the following subject matter which does not require a search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed as the sequence listing was either not available, or was not furnished in the international format (WIPO ST25).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; or such tables were not available in electronic form.

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Inventive step	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Industrial applicability	Yes: Claims	1-18, 22, 23
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION

Application number
NL2000583

Box No. VI Certain documents cited

☒ Certain published documents

see the Search Report

☐ Non-written disclosures

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 19-21 relate to a method of treatment of the human/animal body by therapy. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims.

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to pyridine[3,4-b]pyrazinone derivatives and their use as phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE V inhibitors).

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: EP-A1-1 364 950

D2: US 2002/147199 A1

D3: WO 2006/126082 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US]; BENSON ALAN GEORGE [US]; BELL AND) 30 November 2006 (2006-11-30)

Document D3 was published after the priority date. In the presumption the priority is valid this document is not regarded as prior art.

V.3 Novelty

Document D1 discloses pyridopyrimidine or naphthyridine derivatives as PDE V inhibitors.

Document D2 discloses pyrido[2,3-e]pyrazinone derivatives as PDE V inhibitors. It is noted that document D3 discloses pyridine[3,4-b]pyrazinone derivatives differing from the compounds of the present application in that the cyclic 3-amino group is an acyclic amino group.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-17 are therefore novel.

Claim 18 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claims 19-21 describe a method of treatment comprising administering a compound of formula I and are novel by consequence.

Claim 22 describes a compound of formula I for use as a medicament and is novel by consequence.

Claim 23 describes the use of a compound of formula I for the preparation of a medicament and is novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1 and D2 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved compounds which inhibit PDE V. The solution of the applicant resides in providing pyridine[3,4-b]pyrazinone derivatives which are substituted in the 3-position with a cyclic amino group. The applicant shows in table C that certain compounds of the present application are inhibitors of PDE V. As the compounds have not been made obvious by the prior art the solution of the applicant may be regarded to involve an inventive step.

V.5 Industrial applicability

Claims 19-21 relate to a method of treatment of the human/animal body by therapy. Consequently, their subject-matter is not susceptible of industrial application. However, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment may be allowed.

VI Certain documents cited

WO 2006/126082 A