

(19)



NL Octrooi Centrum

(11)

2000480(12) **C OCTROOI**(21) Aanvraagnummer: **2000480**(22) Aanvraag ingediend: **08.02.2007**

(51) Int.Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)**A61K 31/435****A61K 31/495** (2006.01)**C07D 213/80**

(2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

(30) Voorrang:
17.02.2006 US 60/774580
17.10.2006 US 60/829730
14.12.2006 US 60/870020

(43) Aanvraag gepubliceerd:

-

(47) Octrooi verleend:
17.09.2012

(45) Octrooischrift uitgegeven:
26.09.2012

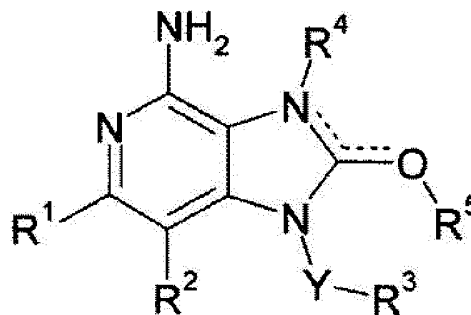
(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Limited te Sandwich, Kent,
GROOT BRITANNIË (GB).

(72) Uitvinder(s):
Peter Jones te Sandwich (GB).
David Cameron Pryde te Sandwich (GB).
Thien Duc Tran te Sandwich (GB).

(74) Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te Den Haag.

(54) **Nieuwe farmaceutische middelen.**

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op immune responsmodificeermiddelen met formule (I) die selectief werken via agonisme van Toll-achtige receptoren (TLR's), toepassingen hiervan, werkwijzen voor de bereiding hiervan, tussenproducten die gebruikt worden bij de bereiding hiervan en samenstellingen die deze inhibitoren bevatten. Deze inhibitoren zijn nuttig in een verscheidenheid van therapeutische gebieden, waaronder de behandeling van infectieuze ziekte, zoals hepatitis (bijvoorbeeld HCV, HBV), genetisch gerelateerde virale infectie en kanker.



NL C 2000480

Dit octrooi is verleend ongeacht het bijgevoegde resultaat van het onderzoek naar de stand van de techniek en schriftelijke opinie. Het octrooischrift komt overeen met de oorspronkelijk ingediende stukken.

NIEUWE FARMACEUTISCHE MIDDELEN

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op 3-deazapurinederivaten. De uitvinding heeft verder betrekking op werkwijzen voor de bereiding van tussenproducten die gebruikt worden bij de bereiding van farmaceutische samenstellingen die 3-deazapurinederivaten bevatten en toepassingen hiervan.

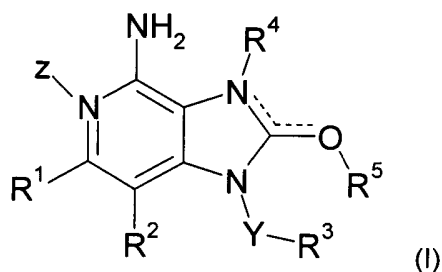
Toll-achtige receptoren (TLR) zijn primaire transmembraanproteïnen die gekenmerkt worden door een extracellulair leucinerijk domein en een cytoplasmische staart die een behouden regio bevat, genoemd het Toll/IL-1-receptordomein (TIR). Zij worden tot expressie gebracht hoofdzakelijk op immune cellen (bijvoorbeeld dendritische cellen, T-lymfocyten, macrofagen, monocyten en natuurlijke dodende cellen), die een sleutelrol hebben in het aangeboren immuunsysteem. Zij vormen een groep van patroonherkenningsreceptoren die aan met pathogeen geassocieerde moleculaire patronen binden [voor overzichten, zie bijvoorbeeld Ulevitch, R.J., Nature Reviews: Immunology, 4, 512-520, 2004 en Akira, S., Takeda, K., en Kaisho, T., Annual Rev. Immunol., 21, 335-376, 2003]. Hun naam is afgeleid van een sequentiehomologie met het Drosophila melanogaster-gen Toll, dat in fruitvliegen een sleutelrol bleek te hebben bij de bescherming van de vlieg tegen infecties door fungi [Hoffmann, J.A., Nature, 426, 33-38, 2003]. Er zijn 11 TLR's die in zoogdiersystemen geïdentificeerd zijn en andere niet-zoogdier-TLR's bleken in andere vertebraten aanwezig te zijn. Alle TLR's schijnen te fungeren hetzij als een homodimeer, hetzij een heterodimeer bij de herkenning van een specifieke of een reeks van specifieke moleculaire determinanten die aanwezig zijn op pathogene organismen, waaronder bacteriële celoppervlaklipopolysachariden, lipoproteïnen, bacteriële flagelline, DNA afkomstig van zowel bacteriën als virussen en viraal RNA. De cellulaire respons op de TLR-activering omvat activering van één of meer transcriptiefactoren die tot de productie en secretie van cytokinen en costimulerende moleculen, zoals interferons, TNF, interleukinen, MIP-1 en MCP-1 die een bijdrage leveren bij het doden en de eliminering van de pathogene invasie leiden.

Dientengevolge is er een voortdurende behoefte aan TLR7-modulatoren, in het bijzonder agonisten. Bij voorkeur dienen deze verbindingen één of meer van de volgende eigenschappen te hebben: zij dienen selectief te binden aan de TLR7-receptor, goed geabsorbeerd te worden vanuit het maagdarmkanaal, metabolisch stabiel te

zijn en gunstige farmacokinetische eigenschappen te bezitten, weinig bijwerkingen te vertonen en gemakkelijk geformuleerd te worden.

Wij hebben een reeks gevonden van 3-deazapurinederivaten die modulatoren zijn, in het bijzonder agonisten, van de TLR7-receptor en nut hebben in een verscheidenheid aan therapeutische gebieden, waarbij modulatie, in het bijzonder agonisme, van de TLR7-receptor betrokken is, waaronder de behandeling van virale infecties (zoals HCV of HBV), kankersoorten en tumoren en door T2-helpercel (TH2) gemedieerde ziekten.

Volgens een eerste aspect van de uitvinding wordt een verbinding met formule (I)



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding verschaft, waarin

(a) Y een rechtstreekse binding is en R³ uit aryl, (C₁-C₆)alkyl en -(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₄)alkyl gekozen is of

(b) Y (C₁-C₄)alkyleen is en R³ uit aryl, (C₃-C₇)cycloalkyl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen is;

Z zuurstof is of afwezig is;

R¹ uit H, halogeen, OH, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen is;

R^2 uit H, halogeen, OH, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-NR^6R^7$, $-CO_2R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^6SO_2R^8$ en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen is; of

R^1 en R^2 met elkaar verbonden kunnen zijn tot een (C_2-C_5) alkyleenverbinding, waarbij
5 de verbinding eventueel 1 of 2 heteroatomen bevat die elk uit N, O en S gekozen is;

R^5 afwezig is en R^4 uit H, (C_3-C_7) cycloalkyl, aryl, $-(CH_2)aryl$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $C(O)R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- CO_2R^9 , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $C(O)NR^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $P(O)(OH)_2$ gekozen is; of

10

R^4 afwezig is en R^5 gekozen is uit R^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $C(O)R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- CO_2R^9 , $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $C(O)NR^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- $P(O)(OH)_2$;

15 R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl en $-(C_1-C_6)$ alkyleen (C_3-C_7) cycloalkyl; of vormen R^6 en R^7 tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een verzadigde heteroring met 3 tot 6 leden die verder één of twee heteroatomen gekozen uit N, O en S, bevat;

20 R^8 uit (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl en fenyl gekozen is;

R^9 en R^{10} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, aryl, $-(CH_2)aryl$ en heterocyclyl met 3 tot 10 leden; of

25 vormen R^9 en R^{10} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een heterocyclylgroep met 3 tot 10 leden;

R^{11} en R^{12} zijn onafhankelijk van elkaar gekozen uit H en (C_1-C_6) alkyl; of vormen R^{11} en R^{12} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een verzadigde heterocyclyl met 3 tot 6 leden die eventueel verder één of twee heteroatomen gekozen uit N,
30 O en S bevat;

de alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, aryl- en heterocyclylgroepen eventueel gesubstitueerd zijn door één of meer atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, oxo, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -(C₁-C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyleen-OH, -NR¹¹R¹², -(C₁-C₆)alkyleen-NR¹¹R¹², aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden;

met dien verstande dat wanneer R¹ en R² H zijn en Z en R⁵ afwezig zijn, dan

(a) R⁴ is geen methyl wanneer Y-R³ ethyl is; en

(b) R⁴ is geen H of methyl wanneer Y-R³ methyl is.

10

Tenzij anders aangegeven, kunnen de alkyl- en alkoxygroepen lineair of vertakt zijn en 1 tot 6 koolstofatomen en bij voorkeur 1 tot 4 koolstofatomen bevatten. Voorbeelden van alkyl omvatten methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl en hexyl. Voorbeelden van alkoxy omvatten methoxy, ethoxy, isopropoxy en n-butoxy.

15

Cycloalkyl omvat cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl en bicycloheptanen.

Halogeen betekent fluor, chloor, broom of jood en is bij voorkeur fluor of chloor.

20

Aryl omvat fenyl, naftyl, antracenyl en fenantrenyl en is bij voorkeur fenyl.

25

Tenzij anders is aangegeven kan een heteroring verzadigd, ten dele verzadigd of aromatisch zijn en één of meer heteroatomen bevatten die onafhankelijk van elkaar uit N, O en S gekozen zijn. Bijvoorbeeld kan de heteroring een verzadigde, ten dele verzadigde of aromatische heteroring met 5 tot 6 leden zijn. Voorbeelden van verzadigde heterocyclische groepen zijn tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, dioxolanyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, pyrazolinyl, dioxanyl, morfolinyl, dithianyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, azepinyl, oxazepinyl en thiazepinyl. Voorbeelden van aromatische monoheterocyclische groepen zijn pyrrolyl, furanyl, thiofenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, triazolen (zoals bijvoorbeeld 1,2,3-triazolyl en 1,2,4-triazolyl), oxadiazolen (zoals bijvoorbeeld 1-oxa-2,3-diazolyl, 1-oxa-2,4-diazolyl, 1-oxa-2,5-diazolyl en 1-oxa-3,4-diazolyl), thiadiazolen (zoals bijvoorbeeld 1-thia-2,3-diazolyl, 1-thia-2,4-diazolyl, 1-thia-2,5-diazolyl en 1-thia-3,4-diazolyl), tetrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, py-

30

rimidinyl, pyrazinyl en triazinyl. Voorbeelden van bicyclische aromatische heterocyclische groepen zijn benzofuranyl, benzothiofenyl, indolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, chinolinyl en isochinolinyl.

In het geval waarbij een aantal substituenten geselecteerd kan zijn uit een aantal alternatieve groepen kunnen de geselecteerde groepen gelijk of verschillend zijn.

In één uitvoeringsvorm is Z zuurstof zodanig dat N-oxiden worden gevormd.

In een verdere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding is Z afwezig.

In nog een andere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding is R¹ gekozen uit

10

- (a) H;
- (b) CN;
- (c) halogeen;
- (d) (C₁-C₆)alkyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;
- 15 (e) tetrahydrofuranoxo;
- (f) (C₁-C₆)alkyl gesubstitueerd door een verzadigd heterocyclyl met 3 tot 6 leden dat 1 tot 3 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit N, O en S, waarbij voornoemd heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is door één tot drie groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit CF₃, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy en -(C₁-
- 20 C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
- (g) -(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
- (h) -(C₁-C₄)alkyleen-N(H)-(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₄)alkyl;
- (i) (C₁-C₆)alkoxy eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;
- (j) (C₃-C₇)cycloalkyl;
- 25 (k) -(C₁-C₄)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl;
- (l) -C(O)NR⁶R⁷;
- (m) -CO₂R⁶;
- (n) -C(O)R⁶;
- (o) een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of
- 30 (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen bevat, waarbij het aromatische heterocyclyl met 5 en 6 leden eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen,

OH, CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-OH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ en $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-NR}^{11}\text{R}^{12}$;

(p) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;

(q) $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

5 (r) $-\text{NH-(C}_1\text{-C}_4)\text{alkyleen-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

(s) of kunnen R^1 en R^2 met elkaar verbonden zijn tot een $(\text{C}_2\text{-C}_5)\text{alkyleenverbinding}$;

waarin

R^6 , R^7 , R^{11} en R^{12} gedefinieerd zijn in het eerste aspect volgens de uitvinding.

10 In een andere uitvoeringsvorm is R^1 gekozen uit

(a) H;

(b) CN;

(c) halogeen;

15 (d) $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;

(e) tetrahydrofuranoxo;

(f) $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ gesubstitueerd door morfoline, piperazine of pyrrolidine die eventueel gesubstitueerd zijn door één of twee methylgroepen;

(h) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyleen-N(H)-(C}_1\text{-C}_4)\text{alkyleen-O-(C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$;

20 (i) $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;

(j) $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyl}$;

(k) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyleen(C}_3\text{-C}_7)\text{cycloalkyl}$;

(l) $-\text{C(O)NR}^6\text{R}^7$;

(m) $-\text{CO}_2\text{R}^6$;

25 (n) $-\text{C(O)R}^6$;

(o) een aromatisch heterocyclyl met 5 leden, dat omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen omvat, waarbij het aromatisch heterocyclyl met 5 en 6 leden eventueel gesubstitueerd is door

30 één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-OH}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ en $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyleen-NR}^{11}\text{R}^{12}$;

(p) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;

(q) $-NR^6R^7$;

(r) $-NH-(C_1-C_4)\text{alkyleen-O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}$;

waarin

5 R^6 , R^7 , R^{11} en R^{12} zijn zoals gedefinieerd in het eerste aspect van de uitvinding.

In een andere uitvoeringsvorm is R^1 gekozen uit $(C_1-C_4)\text{alkyl}$, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen; $(C_3-C_7)\text{cycloalkyl}$; of een aromatisch heterocyclyl met 5 tot 6 leden dat eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, $-(C_1-C_6)\text{alkyleen-O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ en $-NH(C_1-C_6)\text{alkyl}$.

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^1 gekozen uit methyl of ethyl gesubstitueerd door één tot drie fluoratomen; cyclopropyl; $-(C_1-C_2)\text{alkyleen-O}-(C_1-C_2)\text{alkyl}$; $(C_1-C_4)\text{alkoxy}$ eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl; $-COCH_3$; $-CH_2OCH_3$ en $-CO_2CH_3$.

15 In nog een andere uitvoeringsvorm is R^1 cyclopropyl of CF_3 .

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^1 een aromatische heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom, waarbij het aromatische heterocyclyl 5 leden bevat en eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar uit halogeen, OH, CF_3 , $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, $-(C_1-C_3)\text{alkyleen-O}-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-(C_1-C_4)\text{alkyleen-OH}$, $-NR^{11}R^{12}$ en $-(C_1-C_3)\text{alkyleen-NR}^{11}R^{12}$ gekozen zijn, waarin R^{11} en R^{12} zoals in de conclusie gedefinieerd zijn in het eerste aspect van de uitvinding.

In nog een verdere uitvoeringsvorm is R^1 gekozen uit imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, triazol, pyrazol en thiazol, die alle eventueel gesubstitueerd zijn door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, $-(C_1-C_3)\text{alkyleen-O}-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-(C_1-C_4)\text{alkyleen-OH}$ en $-(C_1-C_3)\text{alkyleen-NR}^{11}R^{12}$, waarin R^{11} en R^{12} zijn zoals gedefinieerd in het eerste aspect van de uitvinding.

30 In nog een andere uitvoeringsvorm is R^1 gekozen uit ongesubstitueerd oxazolyl, triazol, pyrazol en thiazol.

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^1 oxazolyl;

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^2 gekozen uit

- (a) H;
- (b) halogeen
- (c) (C₁-C₆)alkyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;
- 5 (d) tetrahydrofuranoxo;
- (e) (C₁-C₆)alkyl gesubstitueerd door een verzadigde heterocyclyl met 3 tot 6 leden dat 1 tot 3 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit N, O en S, waarbij het heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is door één tot drie groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit CF₃, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy en -(C₁-
- 10 C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
- (f) -(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
- (g) -(C₁-C₄)alkyleen-N(H)-(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₄)alkyl;
- (h) (C₁-C₆)alkoxy, eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;
- (i) (C₃-C₇)cycloalkyl;
- 15 (j) -(C₁-C₄)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl;
- (k) -C(O)NR⁶R⁷;
- (l) -CO₂R⁶;
- (m) -C(O)R⁶;
- (n) of een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden welk omvat 1 tot 3 stikstofatomen, waarbij het aromatische heterocyclyl 5 of 6 leden heeft en eventueel gesubstitueerd is door één tot 3 atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF₃, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -(C₁-C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl,
- 20 -(C₁-C₆)alkyleen-OH, -NR¹¹R¹² en -(C₁-C₆)alkyleen-NR¹¹R¹²;
- (o) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;
- (p) -NR⁶R⁷;
- (q) -NH-(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;

30 waarbij

R⁶, R⁷, R¹¹ en R¹² zijn zoals in het eerste aspect van de uitvinding gedefinieerd.

In nog een andere uitvoeringsvorm is R² H of methyl.

In nog een andere uitvoeringsvorm is R² H.

In nog een andere uitvoeringsvorm is Y methyleen; en R^3 is aryl of een heterocyclyl met 5 tot 6 leden dat één tot drie heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit N, O en S, waarbij aryl en heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $-NH(C_1-C_6)$ alkyl, $-N((C_1-C_6)alkyl)_2$, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden.

In nog een andere uitvoeringsvorm is Y methyleen; en R^3 is gekozen uit aryl; een aromatisch heterocyclyl met 5 leden, welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen of 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom en een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen bevat; waarbij voornoemd aryl en aromatisch heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-OH, $-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6)alkyleen-NR^{11}R^{12}$, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden, waarin R^{11} en R^{12} zijn zoals in het eerste aspect van de uitvinding gedefinieerd.

In nog een verdere uitvoeringsvorm is Y methyleen; en R^3 is gekozen uit fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridizynyl en pyrazynyl waarvan elk eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar uit halogeen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy en CF_3 geselecteerd zijn.

In nog een andere uitvoeringsvorm is Y methyleen; en R^3 is gekozen uit fenyl, pyridine-3-yl en 6-methylpyridine-3-yl.

In nog een andere uitvoeringsvorm is

Y methyleen;
 R^1 is gekozen uit (C_1-C_4) alkyl gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen; (C_3-C_7) cycloalkyl; en een 5 tot 6 leden bevattend aromatisch heterocyclyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-(C_1-C_6)alkyl$ en $-NH(C_1-C_6)alkyl$;
 R^2 is H;

R^3 is fenyl of 3-pyridyl, waarvan elk eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, (C_1-C_4) alkyl en CF_3 ;

R^4 is H; en

5 R^5 is afwezig.

In nog een verdere uitvoeringsvorm is

Y methyleen;

R^1 is gekozen uit CF_3 ; cyclopropyl; en oxazol;

R^2 is H;

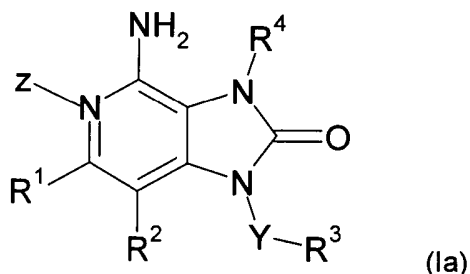
10 R^3 is gekozen uit fenyl, pyridine-3-yl en 6-methylpyridine-3-yl;

R^4 is H; en

R^5 is afwezig.

In nog een verdere uitvoeringsvorm is R^5 afwezig; en

15 R^4 is gekozen uit $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O) R^9 , $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-CO $_2R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O)NR $^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-P(O)(OH) $_2$, waarin Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 en R^{10} zijn zoals gedefinieerd in het eerste aspect van de uitvinding, waarbij een verbinding met formule (Ia) wordt verkregen:

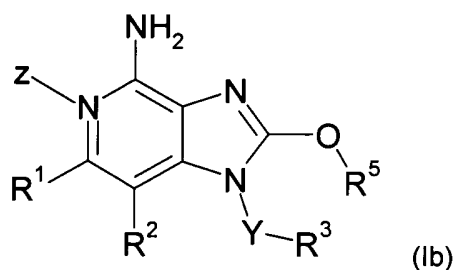


20

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^4 H en R^5 is afwezig.

In nog een andere uitvoeringsvorm is R^4 afwezig; en

25 R^5 is gekozen uit $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O) R^9 , $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-CO $_2R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O)NR $^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-P(O)(OH) $_2$, waarin Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 en R^{10} zijn zoals hierboven gedefinieerd is, waarbij een verbinding met formule (Ib) wordt verkregen:



De voorbeelden van de uitvinding vormen nog een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding.

5 Geprefereerde verbindingen volgens de uitvinding zijn die van de voorbeelden 1-4, 12, 15-18, 26, 27, 36-38, 40-54, 60, 70, 76, 78, 82, 83, 86, 92-94, 96-98 en 100-102 en tautomeren hiervan als farmaceutisch aanvaardbare zouten of solvaten van voornoemde verbinding of tautomeer.

Nog verdere geprefereerde verbindingen worden gekozen uit:

10 4-amino-1-benzyl-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (Voorbeeld 1);

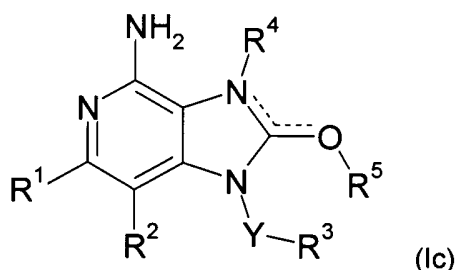
4-amino-1-benzyl-6-oxazol-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (Voorbeeld 12);

15 4-amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (Voorbeeld 15);

en tautomeren hiervan en farmaceutisch aanvaardbare zouten of solvaten van voornoemde verbinding of tautomeer.

In een verdere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding wordt een verbinding met formule (Ic) verschaft:

20



waarin

Y methyleen is;

R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, halogeen, OH, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, aryl en een heterocyclyl met 3 tot 10 leden;

of

- 5 kunnen R^1 en R^2 met elkaar verbonden zijn tot een (C₂-C₅)alkyleenverbinding, waarbij de verbinding eventueel 1 of 2 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar uit N, O en S gekozen zijn;

R^3 gekozen is uit (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden;

- 10 R^4 gekozen is uit R^9 , -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ en -C(O)NR⁹R¹⁰ en R^5 is afwezig; of
 R^5 gekozen is uit R^9 , -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ en -C(O)NR⁹R¹⁰, wanneer R^4 afwezig is;

R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H en (C₁-C₆)alkyl;

R^8 gekozen is uit (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl en fenyl;

- R^9 en R^{10} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl,
 15 aryl, -(CH₂)aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden; of
 vormen R^9 en R^{10} tezamen met de stikstof waarmee ze verbonden zijn een heterocyclylgroep met 3 tot 10 leden;

de alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, aryl- en heterocyclylgroepen zijn eventueel gesubstitueerd 'door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen,

- 20 OH, oxo, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, NH(C₁-C₆)alkyl, N((C₁-C₆)alkyl)₂, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden;
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding;

met dien verstande dat wanneer R^1 en R^2 H zijn en Z en R^5 afwezig zijn, dan is

- (a) R^4 geen methyl wanneer Y-R³ ethyl is; of
 25 (b) R^4 geen H of methyl wanneer Y-R³ methyl is.

- Nog een verdere uitvoeringsvorm van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R^4 gekozen is uit R^9 , -C(O)R⁹, -CO₂R⁹ en -C(O)NR⁹R¹⁰; R^5 is afwezig; en Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 en R^{10} zijn zoals in het tweede aspect van de uitvinding gedefinieerd, waarbij de verbinding met formule (Ia) zoals hierna weergegeven wordt,
 30 verkregen wordt.

Nog een andere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin

Y methyleen is;

R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆)alkyl en -C(O)NH(C₁-C₆)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl; dan wel kunnen R^1 en R^2 met elkaar verbonden worden, waarbij een (C₂-C₅)alkyleenverbinding gevormd wordt;

5 R^3 fenyl is, die eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, NH(C₁-C₆)alkyl en N((C₁-C₆)alkyl)₂;

R^5 afwezig is; en

R^4 H is.

10 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin

Y methyleen is;

R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆)alkyl en -C(O)NH(C₁-C₆)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl; dan wel kun-

15 nen R^1 en R^2 met elkaar verbonden zijn, waarbij een (C₂-C₅)alkyleenverbinding gevormd wordt;

R^3 fenyl is, die eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen en CF₃;

R^5 afwezig is; en

20 R^4 H is.

Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect volgens de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R^5 gekozen is uit R^9 , -C(O) R^9 , -CO₂ R^9 en -C(O)NR⁹ R^{10} ; R^4 afwezig is; en Y, R^1 , R^2 en R^3 zijn zoals hierboven gedefinieerd, waarbij de verbinding met formule (Ib) zoals eerder weergegeven, verkregen wordt.

25 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, -CO₂ R^6 , -C(O)NR⁶ R^7 en -C(O)NR⁶SO₂ R^8 ; dan wel kunnen R^1 en R^2 met elkaar verbonden worden, waarbij een (C₂-C₅)alkyleenverbinding verkregen wordt, waarbij de verbinding eventueel 1 of 2 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar uit N, O en S gekozen zijn.

30 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar geko-

zen zijn uit H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆)alkyl en -C(O)NH(C₁-C₆)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl; dan wel zijn R¹ en R² met elkaar verbonden, waarbij een (C₂-C₅)alkyleenverbinding verkregen wordt.

5 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R¹ en R² onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C₁-C₃)alkyl, cyclopropyl, -CO₂H, -CO₂CH₃ en -C(O)NH(CH₂)cyclopropyl; of kunnen R¹ en R² met elkaar verbonden worden, waarbij een C₅-alkyleenverbinding gevormd wordt.

10 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R¹ gekozen is uit H, methyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, -CO₂H, -CO₂CH₃ en -C(O)NH(CH₂)cyclopropyl; en R² gekozen is uit H en methyl; dan wel kunnen R¹ en R² met elkaar verbonden worden, waarbij een C₅-alkyleenverbinding gevormd wordt.

15 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R³ aryl is, die eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, oxo, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, NH(C₁-C₆)alkyl, N((C₁-C₆)alkyl)₂, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden.

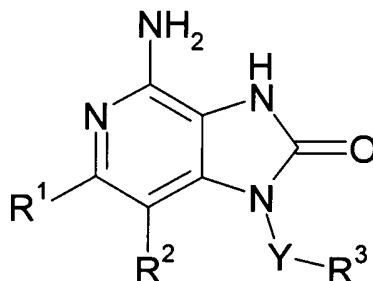
20 Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R³ fenyl is, die eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy, NH(C₁-C₆)alkyl en N((C₁-C₆)alkyl)₂. Nog verder geprefereerd is R³ fenyl die eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen en
25 CF₃.

Nog een verdere uitvoeringsvorm van het tweede aspect van de uitvinding omvat verbindingen met formule (Ic), waarin R³ gekozen is uit 2-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl en 3-trifluormethylfenyl.

30 Tenzij anders is aangegeven omvatten referentie aan verbindingen volgens de uitvinding verbindingen met formule (I), (Ia), (Ib) en (Ic).

Begrepen dient te worden dat de uitvinding alle combinaties van bepaalde uitvoeringsvormen volgens de uitvinding zoals zij hierboven beschreven zijn omvat, welke overeenstemmen met de definitie van de verbindingen met formule (I).

In een derde aspect volgens de uitvinding wordt een werkwijze ter beschikking gesteld voor de bereiding van een verbinding met formule (Ic)



5

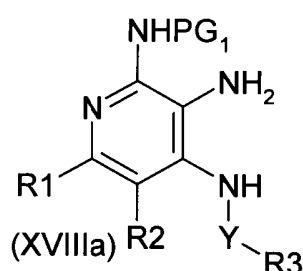
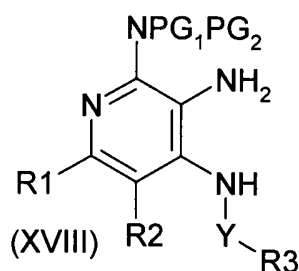
waarin in elke van de formules Ia, XVIII, XVIIIa, XIX XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV en LXIII, waarin Y-R³ zoals in conclusie 14 gedefinieerd is, R¹ is zoals in conclusie 2 gedefinieerd, R² is zoals in conclusie 10 gedefinieerd, waarbij PG¹ en PG² stikstofbeschermende middelen zijn en R¹³ (C₁-C₆)alkyl is,

10

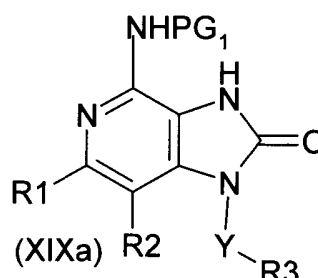
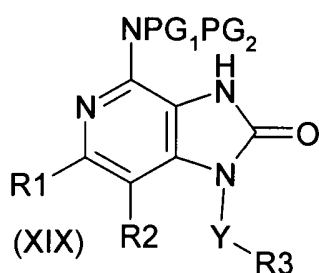
welke werkwijze omvat

(a) omzetting van een verbinding met formule (XVIII) of (XVIIIa) met een carbonyl-afgevend middel

15



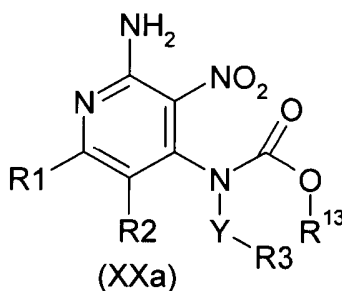
waarbij een corresponderende verbinding met formule (XIX) of (XIXa) wordt gevormd



20

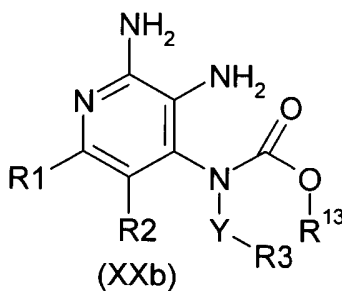
en vervolgens verwijdering van de beschermende groep van de verbinding met formule (XIX) of (XIXa); of

- 5 (b) reductie van een verbinding met formule (XXa)



waarbij een verbinding met formule (XXb) wordt gevormd

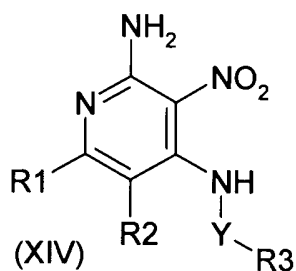
10



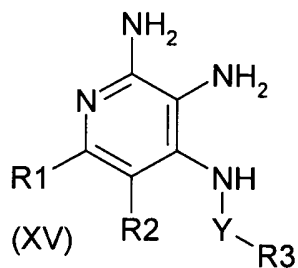
en vervolgens cyclisering van de verbinding met formule (XXb) door behandeling met een protisch zuur; of

15

- (c) reductie van een verbinding met formule (XIV)

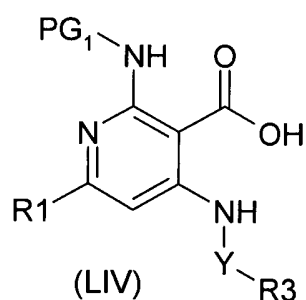


20 waarbij een verbinding met formule (XV) wordt gevormd



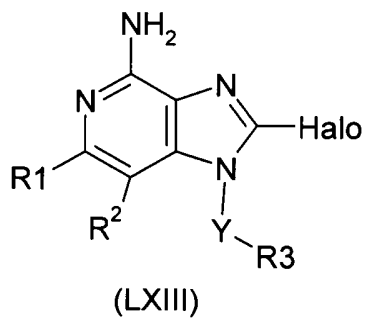
5 en vervolgens cyclisering van een verbinding met formule (XV) bij aanwezigheid van een carbonylrest; of

(e) cyclisering van een verbinding met formule (LIV) bij aanwezigheid van een difenylfosfonylazide tot een corresponderende verbinding met formule (XIXa) hierboven en vervolgens hierop aansluitend verwijdering van de bescherming van de amino-
10 beschermende groep



of

15 (f) hydrolyse van een verbinding met formule (LXIII)



In een vierde aspect volgens de uitvinding worden tussenproducten met formules XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV en LXIII verschaft, waarin $Y-R^3$ is zoals gedefinieerd in conclusie 14, R^1 is zoals gedefinieerd in conclusie 2, R^2 is zoals gedefinieerd in conclusie 10, PG^1 en PG^2 zijn stikstofbeschermende mid-
 5 delen en R^3 is (C_1-C_6) alkyl.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule (I) omvatten de zuuradditie- en basische zouten hiervan.

Geschikte zuuradditieszouten worden gevormd uitgaande van zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de acetaat-, adipaat-, aspartaat-, ben-
 10 zoaat-, besylaat-, bicarbonaat/carbonaat-, bisulfaat/sulfaat-, boraat-, camsylaat-, citraat-, cyclamaat-, edisylaat-, esylaat-, formaat-, fumaraat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuro-naat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochloride/chloride-, hydrobromide/bromide-, hydrojodide/jodide-, isethionaat-, lactaat-, malaat-, maleaat-, malonaat-, mesylaat-, methylsulfaat-, naftylaat-, 2-napsylaat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-, palmi-
 15 taat-, pamoaat-, fosfaat/waterstof-, fosfaat/diwaterstoffosfaat-, pyroglutamaat-, sacha-raat-, steeraat-, succinaat-, tannaat-, tartraat-, tosylaat-, trifluoracetaat- en xinofoaat-zouten.

Geschikte basezouten worden gevormd uitgaande van basen die niet-toxi-sche zouten vormen. Voorbeelden omvatten de aluminium-, arginine-, benzathine-,
 20 calcium-, choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-, magnesium-, meglu-mine-, olamine-, kalium-, natrium-, trimethamine- en zinkzouten.

Hemizouten van zuren en basen kunnen worden gevormd, bijvoorbeeld hemisulfaat- en hemicalciumzouten.

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

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen met formule (I) kun-nen worden bereid door middel van één of meer van de volgende drie methoden:

- 30 (i) door omzetting van de verbinding met formule (I) met het gewenste zuur of base;
- (ii) door verwijdering van een zuur- of baselabiele beschermende groep uit een ge-schikte precursor van de verbinding met formule (I) onder toepassing van het gewenste zuur of base; dan wel

(iii) door omzetting van een zout van de verbinding met formule (I) in een ander door omzetting met een geschikt zuur of base ofwel door middel van een geschikte ionen-uitwisselingskolom.

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

10 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen zowel in de niet-gesolvateerde als in de gesolvateerde vormen voorkomen. De term 'solvaat' wordt in de beschrijving gebruikt om een moleculair complex te omschrijven welk de verbinding volgens de uitvinding en één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bijvoorbeeld ethanol, omvat. De term 'hydraat' wordt gebruikt wanneer het oplosmiddel water is.

15 Een hedendaags aanvaard classificatiesysteem voor organische hydraten is er een dat geïsoleerde locatie-, kanaal-, of metaaliongecoördineerde hydraten definieert - zie Polymorphism in Pharmaceutical Solids door K.R. Morris (Uitg. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), dat in de beschrijving als referentie wordt opgenomen. Geïsoleerde locatiehydraten zijn die waarin de watermoleculen geïsoleerd zijn van een rechtstreeks contact met elkaar door interveniërende organische moleculen. In kanaalhydraten liggen de watermoleculen in matrixkanalen waar zij naast andere watermoleculen liggen. In metaalion-gecoördineerde hydraten worden de watermoleculen in het metaal gebonden.

20 Wanneer het oplosmiddel of water dichtgebonden is, zal het complex een goed gedefinieerde stoichiometrie onafhankelijk van vocht hebben. Wanneer echter het oplosmiddel of water slecht gebonden is, zoals in kanaalsolvaten en hygroscopische verbindingen, zal het water/oplosmiddelgehalte afhankelijk zijn van de vochtigheidsgraad en de drogende condities. In dergelijke gevallen zal de niet-stoichiometrie de norm zijn.

30 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen in een continuüm van vaste toestanden bestaan welke variëren van volledig amorf tot volledig kristallijn. De term 'amorf' heeft betrekking op een toestand waarbij het materiaal een lange rangorde op het moleculaire niveau mist en afhankelijk van de temperatuur de fysische eigenschappen kan vertonen van een vaste stof of een vloeistof. Gewoonlijk geven deze materialen

geen duidelijke röntgendiffractiepatronen en, terwijl zij de eigenschappen vertonen van een vaste stof, zijn zij meer formeel beschreven als een vloeistof. Na verhitting treedt een verandering van vaste stof- tot vloeistofeigenschappen op die gekenmerkt is door verandering in toestand, gewoonlijk van de tweede orde ('glasovergang'). De term

5 'kristallijn' heeft betrekking op een vaste fase, waarin het materiaal een regelmatig geordende inwendige structuur heeft op het moleculaire niveau en geeft een duidelijk röntgenstraaldiffractiepatroon met gedefinieerde pieken. Dergelijke materialen, wanneer zij worden verhit in voldoende mate, zullen tevens de eigenschappen vertonen van een vloeistof, maar de verandering van vaste stof tot vloeistof is gekenmerkt door een fase-

10 verandering, gewoonlijk van de eerste orde ('smeltpunt').

Tevens zijn mede omvat binnen de omvang van de uitvinding multicomponentencomplexen (anders dan zouten en solvaten), waarbij het geneesmiddel en ten minste één andere component aanwezig zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Complexen van dit type omvatten clatraten (geneesmiddel-gast-

15 heerinclusiecomplexen) en cokristallen. De laatstgenoemde zijn gewoonlijk gedefinieerd als kristallijne complexen van neutrale moleculaire bestanddelen die met elkaar verbonden zijn via niet-covalente interacties, maar tevens een complex zouden kunnen zijn van een neutraal molecuul met een zout. Cokristallen kunnen worden bereid door smeltkristallisatie, door herkristallisatie uit oplosmiddelen dan wel door fysisch malen

20 van de componenten met elkaar - zie Chem Commun, 17, 1889-1896, door O. Almarsson en M.J. Zaworotko (2004), die in de beschrijving als referentie wordt opgenomen. Voor een algemeen overzicht van multicomponentencomplexen, zie J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, door Haleblan (augustus 1975), die in de beschrijving als referentie wordt opgenomen.

25 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen tevens bestaan in een mesomorfe toestand (mesofase of vloeibaar kristal) wanneer zij aan geschikte omstandigheden onderworpen worden. De mesomorfische toestand is een tussentoestand tussen de ware kristallijne toestand en de ware vloeistoftoestand (smelt dan wel oplossing). Mesomorfisme ontstaand als resultaat van een verandering in temperatuur beschreven als 'thermotroop' en dat resulteert van de toevoeging van een tweede component, zoals bij-

30 voorbeeld water of een ander oplosmiddel, wordt als 'lyotroop' beschreven. Verbindingen die het potentiaal hebben tot vorming van lyotrope mesofasen zijn beschreven als 'amfifiel' en bestaan uit moleculen die een ionogeen (zoals bijvoorbeeld $\text{-COO}^-\text{Na}^+$,

-COO⁻K⁺ of -SO₃⁻Na⁺) of niet-ionogeen (zoals bijvoorbeeld -N⁺N⁺(CH₃)₃) polaire kopgroep bezitten. Voor meer informatie zie Crystals and the Polarizing Microscope door N.H. Hartshorne en A. Stuart, 4^{de} druk (Edward Arnold, 1970), die bij wijze van referentie hierin opgenomen worden.

5 Hierna omvatten alle referenties aan verbindingen met formule (I) referenties aan zouten, solvaten, multicomponentcomplexen en vloeibare kristallen hiervan en aan solvaten, multicomponentcomplexen en vloeibare kristallen van zouten hiervan.

 De verbindingen volgens de uitvinding omvatten verbindingen met formule (I) zoals zij hierboven gedefinieerd zijn, waaronder alle polymorfen en kristalgewoontes hiervan, voorgeneesmiddelen en isomeren hiervan (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren), zoals zij hierna gedefinieerd zijn en met isotopen gelabelde verbindingen met formule (I).

 Zoals aangegeven vallen de zogenoemde 'voorgeneesmiddelen' van de verbindingen met formule (I) tevens binnen de omvang van de uitvinding. Dus kunnen
15 bepaalde derivaten van verbindingen met formule (I) die weinig of geen farmacologische activiteit van zichzelf hebben, wanneer zij toegediend worden in of op het lichaam, omgezet worden in verbindingen met formule (I) met de gewenste activiteit, bijvoorbeeld door middel van hydrolytische splitsing. Deze derivaten worden 'voorgeneesmiddelen' genoemd. Verdere informatie over de toepassing van voorgeneesmiddelen kan in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Band 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi en W. Stella) en in "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (uitg. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association) worden gevonden.
20

 Voorgeneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden
25 geproduceerd door vervanging van geschikte functionaliteiten die in de verbindingen met formule (I) aanwezig zijn door bepaalde groepen die de deskundigen op het gebied van 'voorgroepen', zoals zij bijvoorbeeld in "Design of Prodrugs" door H. Bundgaard (Elsevier, 1985) beschreven zijn, bekend zijn.

 Enkele voorbeelden van voorgeneesmiddelen volgens de uitvinding omvat
30 ten

- (i) daar waar de verbinding met formule (I) een carbonzuurfunctionaliteit, een ester hiervan bevat, bijvoorbeeld een verbinding waarin de waterstof van de carbonzuurfunctionaliteit van de verbinding met formule (I) door (C₁-C₈)alkyl vervangen is; en
- (ii) daar waar de verbinding met formule (I) een primaire of secundaire aminofunctionaliteit bevat, een amide hiervan, bijvoorbeeld een verbinding waarin eventueel één of beide waterstofatomen van de aminofunctionaliteit van de verbinding met formule (I) door (C₁-C₁₀)alkanoyl vervangen zijn.

Verdere voorbeelden van vervangende groepen in overeenstemming met de bovenstaande voorbeelden en voorbeelden van andere voorgeneesmiddeltypes kunnen worden gevonden in de bovenvermelde referenties. Bovendien fungeren bepaalde verbindingen met formule (I) mogelijkwerwijze als progeneesmiddelen van andere verbindingen met formule (I).

Specifiek, verbindingen volgens de onderhavige uitvinding met formule (I), waarin R⁴ in de beschrijving gedefinieerd is, anders dan H, en R⁵ is afwezig (dat wil zeggen verbindingen met formule (Ia)) kan worden omgezet in verbindingen met formule (I), waarin R⁴ H is en R⁵ afwezig is via metabolische inwerkingen of solvolyse. Verdere verbindingen van de onderhavige uitvinding met formule (I), waarin R⁴ afwezig is en R⁵ zoals hierboven gedefinieerd is, anders dan H (dat wil zeggen verbindingen met formule (Ib)) kunnen in verbindingen met formule (I) worden omgezet, waarin R⁴ afwezig is en R⁵ H is, via metabolische inwerkingen of solvolyse.

Tevens omvat, binnen de beschermingsomvang van de uitvinding, zijn metabolieten van verbindingen met formule (I), dat wil zeggen verbindingen gevormd *in vivo* na toediening van het geneesmiddel. Enkele voorbeelden van metabolieten volgens de uitvinding omvatten

- (i) daar waar de verbinding met formule (I) een methylgroep, een hydroxymethyl-derivaat hiervan (-CH₃ → -CH₂OH) bevat;
- (ii) daar waar de verbinding met formule (I) een alkoxygroep, een hydroxyderivaat hiervan (-OR → -OH) bevat;
- (iii) waarin de verbinding met formule (I) een tertiaire aminogroep, een secundair aminoderivaat hiervan (-NR¹R² → -NHR¹ of -NHR²) bevat;

- (iv) daar waar de verbinding met formule (I) een secundaire aminogroep, een primair derivaat hiervan ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$) bevat;
- (v) daar waar de verbinding met formule (I) een fenylrest, een fenolderivaat hiervan ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$) bevat;
- 5 (vi) daar waar de verbinding met formule (I) een amidegroep, een carbonzuurderivaat hiervan ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$) bevat.

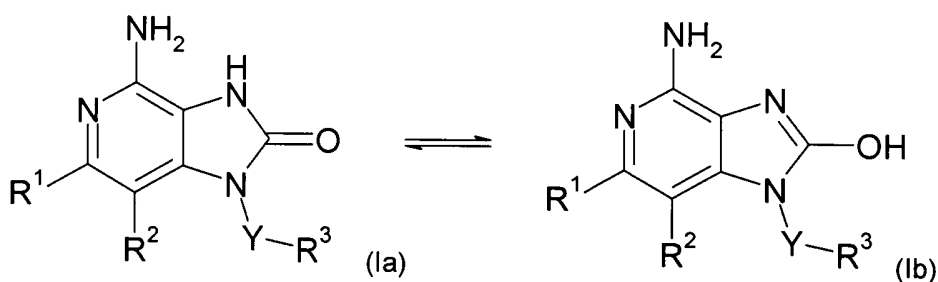
Verbindingen met formule (I) die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen bestaan als twee of meer stereo-isomeren. Daar waar een verbinding met formule (I) een alkenyl- of alkenyleengroep bevat, zijn geometrische cis/trans- (ofwel Z/E) isomeren mogelijk. Daar waar de structurele isomeren door elkaar gebruikt kunnen worden via een lage energiebarrière, kan tautomeer isomerisme ('tautomerisme') optreden. Dit kan de vorm aannemen van protontautomerisme in verbindingen met formule (I) die bijvoorbeeld een ketogroep of zogenoemd valentie-

10

15 tautomerisme in verbindingen die een aromatische groep bevatten, bevatten. Dientengevolge kan een enkele verbinding meer dan één type isomerisme vertonen.

Bijvoorbeeld en ter verklaring van de stippellijn in formule (I) is de verbinding met formule (Ia), waarin $\text{R}^4 \text{H}$ is de tautomeer van de verbinding met formule (Ib), waarin $\text{R}^5 \text{H}$ is:

20



Opgenomen binnen de omvang van de onderhavige uitvinding zijn alle stereo-isomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbinding en met formule (I), waaronder verbindingen die meer dan één type isomerisme vertonen en mengsels van één of meer hiervan. Tevens mede omvat zijn zuuradditiezouten, waarbij het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld d-lactaat of l-lysine, of racemisch, bijvoorbeeld di-tartraat of di-arginine.

25

Cis/trans-isomeren kunnen door toepassing van gebruikelijke technieken, zoals deze de deskundigen op dit gebied bekend zijn, bijvoorbeeld chromatografie en gefractioneerde kristallisatie worden gescheiden.

5 Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese afkomstig van een geschikt optisch zuivere precursor of scheiding van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) gebruikmakend van, bijvoorbeeld chirale hogedruk-vloeistofchromatografie (HPLC).

10 Op een andere wijze kan het racemaat (of een racemische precursor) tot omzetting worden gebracht met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol of in het geval waarbij de verbinding met formule (I) een zure of basische groep, een base of een zuur, zoals 1-fenylethylamine of wijnsteenzuur bevat. Het resulterende diastereomere mengsel kan worden gescheiden door middel van chromatografie en/of gefractioneerde kristallisatie en één of beide van de diastereo-isomeren die omgezet zijn in de corresponderende zuivere enantiomeer/enantiomeren op wijzen die
15 aan de deskundigen op dit gebied bekend zijn.

Chirale verbindingen volgens de uitvinding (en chirale precursors hiervan) kunnen worden verkregen in een door enantiomeren verrijkte vorm door middel van chromatografie, gewoonlijk HPLC, op een asymmetrische hars met een mobiele fase bestaande uit een koolwaterstof, gewoonlijk heptaan of hexaan, die 0 tot 50% op volumebasis van isopropanol, gewoonlijk van 2 tot 20% en van 0 tot 5% op volumebasis van een alkylamine, gewoonlijk 0,1% diethylamine, bevat. Concentratie van het eluaat verschaft het verrijkte mengsel.
20

De onderhavige uitvinding omvat alle kristalvormen van de verbindingen met formule (I), waaronder racematen en racemische mengsels (conglomeraten) hiervan. Stereo-isomere conglomeraten kunnen worden gescheiden door middel van conventionele technieken die de deskundigen bekend zijn - zie bijvoorbeeld "Stereochemistry of Organic Compounds" door E.L. Eliel en S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994).
25

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare met isotopen gelabelde verbindingen met formule (I), waarbij één of meer atomen vervangen zijn door atomen met hetzelfde atoomnummer, maar een atoommassa of massagetal dat verschilt van de atoommassa of het massagetal dat in de natuur het meest voorkomt.
30

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

Bepaalde met isotopen gelabelde verbindingen met formule (I), bijvoorbeeld die waarin een radioactieve isotoop is opgenomen, zijn nuttig in geneesmiddelen/of substraatweefselverdelingsonderzoekingen. De radioactieve isotopen tritium, ofwel ^3H en koolstof-14, ofwel ^{14}C , zijn bijzonder nuttig voor dit doel met het oog op het gemak van opname en gemakkelijke middelen voor de detectie.

Substitutie met zwaardere isotopen, zoals deuterium, ofwel ^2H , kunnen bepaalde therapeutische voordelen hebben die resulteren van een grotere metabolische stabiliteit, bijvoorbeeld een verhoogde *in vivo* halfwaardetijd of een gereduceerde doseringsvereiste en derhalve kunnen zij onder bepaalde omstandigheden de voorkeur verdienen.

Substitutie met positron emitterende isotopen, zoals bijvoorbeeld ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O en ^{13}N , kunnen nuttig zijn in positron-emissietopografieonderzoekingen (PET) voor het onderzoeken van de substraatreceptorbezetting.

Met isotopen gelabelde verbindingen met formule (I) kunnen in het algemeen worden bereid onder toepassing van conventionele technieken die de deskundigen bekend zijn, dan wel door werkwijzen die analoog zijn aan die beschreven in de begeleidende Voorbeelden en Bereidingen onder toepassing van een geschikt met isotopen gelabelde reagens in plaats van het niet-gelabelde reagens dat eerder toegepast is.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten die waarbij het oplosmiddel voor de kristallisatie met isotopen gesubstitueerd kan zijn, bijvoorbeeld D_2O , d_6 -aceton, d_6 -DMSO.

Tevens binnen de beschermingsomvang van de uitvinding zijn tussenproductverbindingen, zoals hierna gedefinieerd, alle zouten, solvaten en complexen hiervan en alle solvaten en complexen van zouten hiervan, zoals zij eerder gedefinieerd zijn voor verbindingen met formule (I). De uitvinding omvat alle polymorfen van de bovenvermelde species en kristalgevestigde patronen hiervan.

Bij de bereiding van verbindingen met formule (I) volgens de uitvinding staat het open voor de deskundige om routinematig de vorm te selecteren van het tus-

senproduct dat de beste combinatie van kenmerken voor dit doel verschaft. Dergelijke kenmerken omvatten smeltpunt, oplosbaarheid, verwerkbaarheid en opbrengst van de tussenproductvorm en het resulterende gemak waarmee het product tijdens de isolatie gezuiverd kan worden.

5 Verbindingen volgens de uitvinding die bestemd zijn voor farmaceutische toepassing kunnen worden toegediend als kristallijne of amorfe producten, dan wel kunnen zij bestaan in een continuüm van vaste toestanden variërende van volledig amorf tot volledig kristallijn. Ze kunnen worden verkregen, bijvoorbeeld als vaste
10 pluggen, poeders of films onder toepassing van methoden, zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of drogen onder verdamping. Microgolf- of radiogolf-frequentiedrogen kan voor dit doel worden toegepast.

 Zij kunnen alleen of in combinatie met één of meer andere verbindingen volgens de uitvinding of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als een van de combinaties hiervan) worden toegediend. In het algemeen zullen zij worden
15 toegediend als formulering tezamen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare hulpmiddelen. De term 'hulpmiddel/excipiëns' wordt gebruikt in de beschrijving om elk ingrediënt te omschrijven anders dan één of meer van de verbindingen volgens de uitvinding. De keuze van excipiëns of hulpmiddel zal voor een groot gedeelte afhangen van factoren zoals de bijzondere wijze van toediening, het effect van het hulpmiddel op
20 de oplosbaarheid en de stabiliteit en de aard van de doseringsvorm.

 Farmaceutische samenstellingen die geschikt zijn voor afgifte van verbindingen volgens de uitvinding en methoden voor de bereiding hiervan zullen de deskundigen duidelijk zijn. Deze samenstellingen en methoden voor de bereiding hiervan kunnen bijvoorbeeld worden gevonden in "Remington's Pharmaceutical Sciences",
25 19^{de} druk (Mack Publishing Company, 1995).

 Geschikte wijzen van toediening omvatten orale, parenterale, topische, geïnhaleerde/intranasale, rectale/intravaginale en oculaire dan wel toediening via het oor.

 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen oraal worden toegediend.
30 Orale toediening kan omvatten het inslikken, zodat de verbinding het maagdarmkanaal binnentreedt, buccale of sublinguale toediening kan worden toegepast waardoor de verbinding de bloedcirculatie rechtstreeks via de mond binnentreedt. Formuleringen die geschikt zijn voor orale toediening omvatten vaste formuleringen, zoals tabletten, cap-

sules die deeltjes bevatten, vloeistoffen of poeders, zuigtabletten (waaronder die welke met vloeistof gevuld zijn), kauwtabletten, multi- en nanodeeltjes, gels, vaste oplossingen, liposoom, films, ovules, sprays, vloeibare formuleringen en buccale/mucoadhesieve patches.

5 Vloeibare formuleringen omvatten suspensies, oplossingen, siropen en elixers. Dergelijke formuleringen kunnen worden toegepast als vulmiddelen in zachte of harde capsules en omvatten gewoonlijk een drager, bijvoorbeeld water, ethanol, polyethyleenglycol, propyleenglycol, methylcellulose of een geschikte olie en één of meer emulgerende middelen en/of suspendermiddelen. Vloeibare formuleringen kun-
10 nen eveneens worden bereid door het reconstitueren van een vaste stof, bijvoorbeeld uitgaande van een zakje.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen eveneens worden toegepast in snel in oplossing gaande, snel desintegrerende doseringsvormen, zoals die welke beschreven zijn in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, door Liang
15 en Chen (2001).

Voor tablet doseringsvormen afhankelijk van de dosering, kan het geneesmiddel 1 tot 80 gew.% van de doseringsvorm, meer gewoonlijk van 5 tot 60 gew.% van de doseringsvorm uitmaken. Behalve het geneesmiddel bevatten de tablet-
20 ten in het algemeen een desintegreermiddel. Voorbeelden van desintegreermiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose natrium, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijne cellulose, met klein alkyl gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegelatiniseerd zetmeel en natriumalginat. In het algemeen zal het desintegreermiddel van 1 tot 25 gew.%, bij voorkeur van 5 tot 20 gew.% van de
25 doseringsvorm uitmaken.

Bindmiddelen worden in het algemeen toegepast voor het verlenen van cohesieve eigenschappen aan een tabletformulering. Geschikte bindmiddelen omvatten microkristallijne cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en synthe-
30 tische gommen, polyvinylpyrrolidon, voorgegelatiniseerd zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten kunnen eveneens verdunningsmiddelen, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microkristallijne cellulose, zetmeel en dibasisch calciumfosfaatdihydraat, omvatten.

Tabletten kunnen eveneens eventueel oppervlakte-actieve middelen omvatten, zoals bijvoorbeeld natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80 en glijmiddelen, zoals silicondioxide en talk. Wanneer zij aanwezig zijn omvatten oppervlakte-actieve middelen 0,2 tot 5 gew.% van de tablet en glijmiddelen kunnen van 0,2 tot 1 gew.% van de tablet uitmaken.

Tabletten bevatten ook in het algemeen lubrificeermiddelen, zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearylumaraat en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Lubrificeermiddelen omvatten in het algemeen van 0,25 tot 10 gew.%, bij voorkeur van 0,5 tot 3 gew.% van de tablet. Andere mogelijke ingrediënten omvatten antioxidantia, kleurmiddelen, aroma's, conserveermiddelen en middelen die de smaak maskeren.

Voorbeeldige tabletten bevatten ten hoogste ongeveer 80% geneesmiddel, van ongeveer 10 tot ongeveer 90 gew.% bindmiddel, van ongeveer 0 tot ongeveer 85 gew.% verdunningsmiddel, van ongeveer 2 tot ongeveer 10 gew.% desintegreermiddel en van ongeveer 0,25 tot ongeveer 10 gew.% lubrificeermiddel. Tabletmengsels kunnen rechtstreeks worden samengeperst dan wel door middel van een rol worden samengeperst, waarbij tabletten worden gevormd. Tabletmengsels of porties van mengsels kunnen op een andere wijze nat, droog of smeltgegranuleerd worden, smeltbevoren dan wel vóór het tableteren geëxtrudeerd worden. De uiteindelijke formulering kan één of meer lagen omvatten en kan al dan niet bekleed zijn; het zou zelfs ingekapseld kunnen zijn. De formulering van tabletten wordt besproken in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", band 1, door H. Lieberman en L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumeerbare orale films voor humaan of veterinair gebruik zijn gewoonlijk vouwbare, in water oplosbare of in water zwelbare dunne filmdoseringsvormen die snel in oplossing gaan dan wel mucoadhesief zijn en omvatten gewoonlijk een verbinding met formule (I), een filmvormend polymeer, een bindmiddel, een oplosmiddel, een bevochtigingsmiddel, een weekmaker, een stabilisator of emulgator, een de viscositeit modificerend middel en een oplosmiddel. Enkele componenten van de formulering kunnen meer dan één functie hebben.

De verbinding met formule (I) kan in water oplosbaar dan wel in water onoplosbaar zijn. Een in water oplosbare verbinding omvat gewoonlijk van 1 tot 80 gew.%, meer gewoonlijk van 20 tot 50 gew.% van de opgeloste stoffen. Minder oplos-

bare verbindingen kunnen een groter gedeelte van de samenstelling, gewoonlijk tot 88 gew.% van de opgeloste stoffen omvatten. Op een andere wijze kan de verbinding met formule (I) in de vorm van multideeltjes parels voorkomen.

5 Het filmvormende polymeer kan gekozen zijn uit natuurlijke polysachariden, proteïnen of synthetische hydrocolloïden en is gewoonlijk aanwezig binnen het gebied van 0,01 tot 99 gew.%, meer gebruikelijk binnen het gebied van 30 tot 80 gew.%.

10 Andere mogelijke ingrediënten omvatten antioxidantia, kleurstoffen, aroma's en smaakversterkers, conserveermiddelen, middelen die de vorming van speeksel stimuleren, koelmiddelen, hulpoplosmiddelen (waaronder oliën), zacht makende middelen, bulkstoffen, antischuimmiddelen, oppervlakte-actieve middelen en de smaak maskerende middelen.

15 Films volgens de uitvinding worden gewoonlijk vervaardigd door drogen onder verdamping van dunne waterige films die aangebracht worden op een afpelbare rug of papier. Dit kan geschieden in een droogoven of in een tunnel, gewoonlijk een gecombineerde bekleder-droger of door middel van vriesdrogen of door toepassing van vacuüm.

20 Vaste formuleringen voor orale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

25 Geschikte gemodificeerde afgifteformuleringen voor de doeleinden van de uitvinding zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 6.106.864. Details over andere geschikte afgiftetechnologieën, zoals hoge energiedispersies en osmotische en beklede deeltjes zijn te vinden in "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, door Verma et al. (2001). De toepassing van kauwgom om gecontroleerde afgifte tot stand te brengen is in WO 00/35298 beschreven.

30 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen eveneens rechtstreeks in de bloedcirculatie, in de spier of in een inwendig orgaan worden toegediend. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten intraveneus, intra-arterieel, intraperitoneaal, intrathecaal, intraventriculair, intra-uretraal, intrasternaal, intracraniaal, intramusculair en subcutaan. Geschikte apparaten voor parenterale toediening omvatten naald- (waaronder micronaald-) injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale formuleringen zijn gebruikelijk waterige oplossingen die excipiënten of hulpmiddelen kunnen bevatten, zoals bijvoorbeeld zouten, koolwaterstoffen en buffers (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9), maar voor sommige toepassingen kunnen zij op meer geschikte wijze worden geformuleerd als een steriele niet-waterige oplossing of in gedroogde vorm te gebruiken tezamen met een geschikte drager, zoals bijvoorbeeld steriel pyrogeenvrij water. De bereiding van parenterale formuleringen onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door middel van lyofilisatie, kan gemakkelijk tot stand worden gebracht onder toepassing van standaard farmaceutische technieken die de deskundigen op dit gebied bekend zijn.

De oplosbaarheid van verbindingen met formule (I) die bij de bereiding van parenterale oplossingen worden gebruikt kan worden verhoogd door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken, zoals bijvoorbeeld het opnemen van de oplosbaarheid bevorderende middelen. Formuleringen voor parenterale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of voor gemodificeerde afgifte. De gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte. Dus verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden geformuleerd in de vorm van een vaste, halfvaste of thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplantéerd depot die tot een gemodificeerde afgifte van de verbinding leidt. Voorbeelden van dergelijke formuleringen omvatten met een geneesmiddel beklede stents en poly(dimelkzuurcoglycol)zuur (PGLA) microbolletjes.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen topisch worden toegediend op de huid of in de mucosa, dat wil zeggen dermaal of transdermaal. Gebruikelijke formuleringen voor dit doel omvatten gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, fijne poeders, dressings, schuimen, films, huidpatches, wafeltjes, implantaten, sponsjes, vezels, wikkelingen en micro-emulsies. Liposomen kunnen eveneens worden toegepast. Gebruikelijke dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibaar petrolatum, wit petrolatum, glycerol, polyethyleenglycol en propyleenglycol. De penetratie bevorderende middelen kunnen worden opgenomen - zie bijvoorbeeld J Pharm Sci. 88 (10), 955-958, door Finnin en Morgan (oktober 1999). Andere middelen van topische toediening omvatten afgifte door middel van elektroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en micronealdje of naaldvrij (bijvoorbeeld Powderject™, Bioject™, enz.) injectie. Formuleringen voor topische toediening kunnen worden geformuleerd

voor onmiddellijke en/of voor gemodificeerde afgifte. Gemodificeerde afgifteformule-
ringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en
geprogrammeerde afgifte.

De verbinding volgens de uitvinding kunnen eveneens intranasaal of door
5 inhalatie, gewoonlijk in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen, hetzij als een
mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, dan wel als een gemengd
componentdeeltje, bijvoorbeeld gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine)
vanuit een droog-poederinhalator of een aërosolspray uitgaande van een onder druk
staande houder, pomp, spray, verstuiver (bij voorkeur een vernevelaar onder toepassing
10 van elektrohydrodynamica voor het produceren van een fijne nevel) of een vernevelaar,
met of zonder het gebruik van een geschikt drijfmiddel, zoals bijvoorbeeld 1,1,1,2-
tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, worden toegediend. Voor intrana-
saal gebruik kan het poeder een bioadhesief middel, bijvoorbeeld chitosan of cyclo-
dextrine omvatten.

15 De onder druk staande houder, pomp, spray, verstuiver of vernevelaar bevat
een oplossing of een suspensie van één of meer verbindingen volgens de uitvinding
welke omvat, bijvoorbeeld ethanol, waterige ethanol of een geschikt alternatief middel
voor het dispergeren, in oplossing brengen of voor het verlengen van de afgifte van de
actieve verbinding, één of meer drijfmiddelen als oplosmiddel en eventueel een opper-
20 vlakte-actief middel, zoals sorbitantriolaat, oliezuur of een oligomelkzuur.

Voorafgaande aan het gebruik in een droog poeder- of suspensieformule-
ring wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een afmeting die geschikt is
voor afgifte door inhalatie (gewoonlijk kleiner dan 5 microns). Dit kan tot stand wor-
den gebracht door middel van elke geschikte methode voor fijn malen, zoals bijvoor-
25 beeld vermalen door middel van een spiraaljet, vermalen door middel van een vloeibaar
bed, verwerken onder toepassing van een superkritische vloeistof voor het vormen van
nanodeeltjes, hoge-drukhomogeniseren of sproeidrogen.

Capsules (bijvoorbeeld uit gelatine of hydroxypropylmethylcellulose
vervaardigd), doordruktabletten en patronen voor gebruik in een inhalator of
30 insufflator kunnen zodanig worden geformuleerd dat zij een poedermix van de
verbinding volgens de uitvinding, een geschikte poederbasis, zoals lactose of zetmeel
en een middel voor het modificeren van de prestatie, zoals bijvoorbeeld l-leucine,
mannitol of magnesiumstearaat, bevatten. Lactose kan watervrij zijn dan wel in de

vorm van het monohydraat, bij voorkeur het laatstgenoemde, voorkomen. Andere geschikte excipiënten/hulpmiddelen omvatten dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.

5 Een geschikte oplossingformulering voor gebruik in een verstuiver onder toepassing van elektrohydrodynamica voor het produceren van een fijne nevel kan van 1 µg tot 20 mg van de verbinding volgens de uitvinding per slag bevatten en het slag-volume kan variëren van 1 µl tot 100 µl. Een typische formulering kan een verbinding met formule (I), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Alternatieve oplosmiddelen die gebruikt kunnen worden in plaats van propyleenglycol
10 omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte aroma's, zoals menthol en levomenthol of zoetmiddelen, zoals sacharine of sacharinenatrium, kunnen aan deze formuleringen volgens de uitvinding bestemd voor geïnhaleerde/intrasale toediening worden toegevoegd.

15 Formuleringen voor geïnhaleerde/intrasale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte, bijvoorbeeld onder toepassing van PGLA. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van droog-poederinhalators en aerosols wordt de doseringseenheid bepaald door middel van een ventiel dat een afgepaste hoeveelheid afgeeft.
20 Eenheden volgens de uitvinding worden aangepast voor het toedienen van een afgepaste dosis ofwel een "puff" bevattende van 1 µg tot 100 mg van de verbinding met formule (I). De algemene dagelijkse dosering zal gewoonlijk binnen het gebied zijn van 1 µg tot 200 mg die in één enkele dosis of, meer gewoonlijk, in de vorm van verdeelde doses over de gehele dag toegediend kunnen worden.

25 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal worden toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium, microbicide, vaginale ring of enema. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar verschillende alternatieven kunnen zonodig worden toegepast. Formuleringen voor rectale/vaginale toediening kunnen zodanig worden geformuleerd dat zij geschikt zijn voor onmiddellijke en/of
30 gemodificeerde afgifte. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen eveneens rechtstreeks in het oog of in het oor worden toegediend, gewoonlijk in de vorm van druppels van een ge-

microniseerde suspensie of oplossing in een isotonische, pH-ingestelde, steriele zoutoplossing. Andere formuleringen die geschikt zijn voor oculaire of toediening in het oor omvatten zalven, bioafbreekbare (bijvoorbeeld absorbeerbare gelsponsjes, collageen) en niet-bioafbreekbare (bijvoorbeeld silicon) implantaten, wafeltjes, lenzen en deeltjes- of blaasjessystemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer, zoals bijvoorbeeld verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een cellulosepolymeer, bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose of een heteropolysaccharidepolymeer, bijvoorbeeld gelangom, kunnen tezamen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride worden opgenomen.

10 Dergelijke formuleringen kunnen eveneens door middel van iontoforese worden afgegeven. Formuleringen voor oculaire dan wel voor toediening via het oor kunnen zodanig worden geformuleerd dat zij geschikt zijn voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte of geprogrammeerde afgifte.

15 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire entiteiten, zoals bijvoorbeeld cyclodextrine en geschikte derivaten hiervan of polyethyleenglycol bevattende polymeren teneinde hun oplosbaarheid, oplosnelheid, smaakmaskering, biobeschikbaarheid en/of stabiliteit voor gebruik in één van de bovenvermelde wijzen van toediening te verbeteren. Geneesmiddel-

20 cyclodextrinecomplexen, bijvoorbeeld, bleken in het algemeen nuttig te zijn voor de meeste doseringsvormen en toedieningswijzen. Zowel inclusie- als niet-inclusiecomplexen kunnen worden toegepast. Als alternatief voor direct complexeren met het geneesmiddel kan cyclodextrine worden gebruikt als een hulpadditief, dat wil zeggen als een drager, verdunningsmiddel of oplosmakend middel. Meest gebruikelijk toege-

25 past voor deze doeleinden zijn alfa-, bèta- en gamma-cyclodextrinen, voorbeelden waarvan in de Internationale octrooiaanvragen WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148 kunnen worden gevonden.

Voorzover het wenselijk kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen, bijvoorbeeld voor het doel van het behandelen van een bepaalde ziekte of ziekte-

30 toestand toe te dienen, is het binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische samenstellingen, waarbij ten minste één daarvan een verbinding volgens de uitvinding bevat, op geschikte wijze gecombineerd kan worden in de vorm van een kit die geschikt is voor mede toedienen van de samenstellingen. Dus om-

vat de kit volgens de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische samenstellingen, waarvan tenminste één een verbinding met formule (I) volgens de uitvinding en middelen bevat voor het gescheiden houden van voornoemde samenstellingen, zoals een houder, opgedeelde fles of opgedeelde folieverpakking. Een voorbeeld van een dergelijke kit is de vertrouwde doordrukverpakking die gebruikt wordt voor het verpakken van tabletten, capsules en dergelijke. De kit volgens de uitvinding is in het bijzonder geschikt voor het toedienen van verschillende doseringsvormen, bijvoorbeeld oraal en parenteraal, voor het toedienen van de afzonderlijke samenstellingen bij verschillende doseringsintervallen of voor het titreren van de afzonderlijke samenstellingen tegen elkaar. Voor het behulpzaam zijn bij het trouw innemen van het geneesmiddel omvat de kit gewoonlijk richtlijnen voor de toediening en kan voorzien zijn van een zogenoemd geheugenhulpmiddel.

Voor toediening aan humane patiënten is de totale dagelijkse dosering van de verbindingen volgens de uitvinding gewoonlijk binnen het gebied van 1 mg tot 10 g, zoals bijvoorbeeld 10 mg tot 1 g, bijvoorbeeld 25 mg tot 500 mg, vanzelfsprekend afhankelijk van de wijze van toediening en de efficiëntie. Bijvoorbeeld kan orale toediening een totale dagelijkse dosering van 50 tot 100 mg vereisen. De totale dagelijkse dosering kan in één enkele of in verdeelde doseringen worden toegediend en kan volgens de beslissing van de arts buiten het gebruikelijke hierin gegeven gebied vallen. Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde humane patiënt met een lichaamsgewicht van ongeveer 60 tot 70 kg. De arts zal gemakkelijk in staat zijn tot het bepalen van doseringen voor patiënten waarvan het gewicht buiten dit gebied valt, zoals bijvoorbeeld kinderen en oudere mensen.

Ter verbetering van de oplossende eigenschappen werd een vaste amorfe gesproeidroogde dispersie (SDD) van 4-amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (voorbeeld 15 hierna) en hydroxypropylmethylcellulose (HPMC E3 Prem LV, Methocel®, verkrijgbaar van Dow Chemical Company, Midland, MI) als volgt bereid. Eerst werd een sprayoplossing gevormd die 2,97 g water, 16,83 g methanol en 250 µl 1M KOH (bevattende 98 mg kaliumkationen) bevat, waaraan was toegevoegd 51,27 mg van de kristallijne neutrale vorm van 4-amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on. Vervolgens werd 140,4 mg HPMC aan de oplossing toegevoegd en de oplossing werd gedurende 5 minuten geroerd en gedurende 2 minuten aan sonicatie onderworpen. De oplossing werd

gepompt via een Cole Parmer 74900-serie snelheidcontrolende spuitpomp bij een snelheid van 1,1 ml/min in een kleine schaal sproeidroogapparaat bestaande uit een 11 cm diameter roestvrij stalen kamer. De oplossing werd verneveld via een mondstuk voor twee vloeistoffen (Spraying Systems Co., Wheaton, Illinois, Model nr. SU1A) gebruikmakend van een verhitte stroom van stikstof bij een stroomsnelheid van 1 standaard ft³/min. Het verhitte gas trad de kamer binnen bij een toevoertemperatuur van 85°C en verliet de kamer bij een uitgangstemperatuur van 22°C. De resulterende amorfe dispersie werd verzameld op Whatman #1-microcellulosefiltermedium (11 µm poriëngrootte, 11 cm uitwendige diameter), gedroogd onder vacuüm en opgeslagen in een exsiccator. De dispersie bevatte 25,4 gew.% 4-amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on, 4,9 gew.% kaliumkationen en 69,7 gew.% HPMC. De opbrengst was ongeveer 60%.

Voor het vermijden van twijfel omvatten referenties in de beschrijving met betrekking tot "behandeling" referenties aan een curatieve, palliatieve en profylactische behandeling.

De volgende schema's illustreren algemene methoden voor de bereiding van verbindingen met formule (I) en tussenproducten hiervan.

Het zal de deskundigen op dit gebied duidelijk zijn dat bepaalde van deze in de schema's beschreven procedures voor de bereiding van verbindingen met formule (I) of tussenproducten hiervan niet toepasbaar behoeven te zijn op enkele van de mogelijke substituenten.

Verder zal door de deskundigen op dit gebied worden begrepen dat het noodzakelijk of wenselijk kan zijn om in de schema's beschreven transformaties in een andere volgorde uit te voeren dan die welke beschreven is dan wel één of meer van de transformaties zodanig te modificeren dat de gewenste formulering met formule (I) wordt verkregen.

Het zal de deskundigen op dit gebied verder duidelijk zijn dat, zoals geïllustreerd in de schema's die hierna volgen het noodzakelijk zou kunnen zijn of wenselijk zou kunnen zijn in elk stadium tijdens de synthese van verbindingen met formule (I) om één of meer gevoelige groepen in het molecuul zodanig te beschermen dat ongewenste nevenreacties verhinderd worden. In het bijzonder kan het noodzakelijk of wenselijk zijn de aminogroepen te beschermen. De beschermende groepen die gebruikt worden bij de bereiding van verbindingen met formule (I) kunnen op gebruikelijke

wijze worden toegepast. Zie bijvoorbeeld die welke beschreven zijn in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Green en Peter G.M. Wuts, derde druk, (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder hoofdstuk 7, blz. 494-653 ("Protection for the Amino Group"), die hierin door referentie is opgenomen, welke tevens
 5 de werkwijzen beschrijft voor de verwijdering van dergelijke groepen.

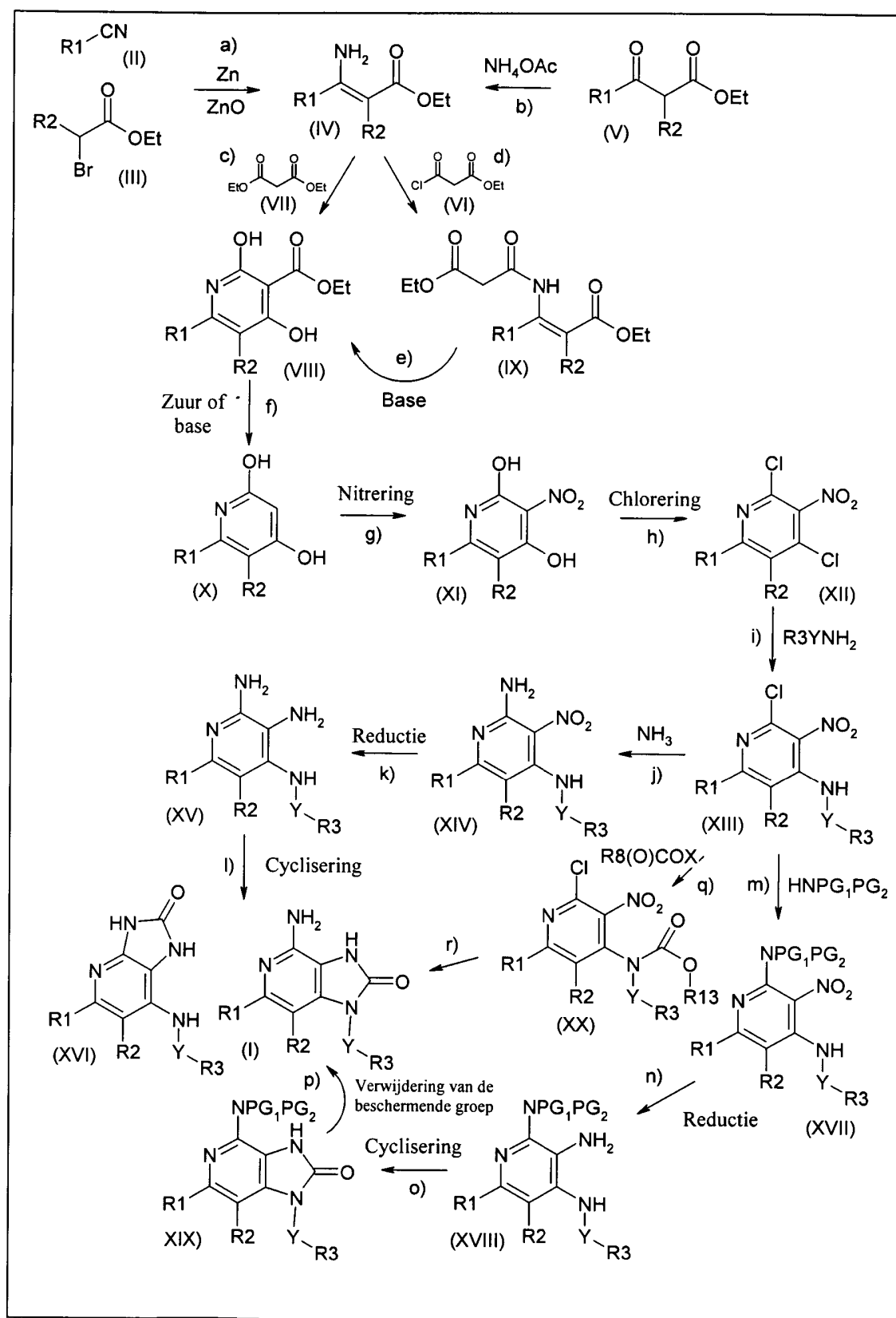
De aminobeschermende groepen boc, benzyloxycarbonyl, benzyl en acetyl zijn van bijzonder nut bij de bereiding van verbindingen met formule (I) en tussenproducten hiervan.

Tenzij anders aangegeven, zijn R^1 tot R^7 en Y in de schema's zoals zij in de
 10 beschrijving gedefinieerd zijn. PG^1 en PG^2 zijn stikstofbeschermende groepen.

De verbindingen met formule (I) kunnen worden bereid zoals weergegeven in schema 1 en bereidingen 1-27 hierna illustreren verder schema 1.

Het zal duidelijk zijn dat de aminobeschermende groep $N(PG^1)(PG^2)$ in de formules (XVII) - (XIX) in sommige gevallen $N(H)PG^1$ kan zijn.

Schema 1



Schema 1 geeft een verscheidenheid van middelen voor het benaderen van de verbindingen met formule (I).

- 5 a) Een in de handel verkrijgbaar nitril (II) of nitril (II) bereid onder toepassing van één of meer van de standaardmethoden beschreven in de chemische literatuur wordt tot omzetting gebracht met een halogeenaacetaat (III), zoals bijvoorbeeld ethylbroomacetaat, bij aanwezigheid van een zinkbron. Tet. Letts., 1997, 38, 443-446 beschrijft deze omzetting voor het verkrijgen van een enamine met de algemene formule (IV), vooropgesteld dat basische omstandigheden op het isolaat
10 van het product toegepast worden.
- b) Indien zure omstandigheden bij stap a) hierboven worden toegepast, wordt de keto-ester (V) geproduceerd die vervolgens omgezet kan worden tot het enamine (IV) in een afzonderlijke stap onder toepassing van een bron van ammoniak, bijvoorbeeld ammoniumacetaat. Op deze wijze kan een verscheidenheid van keto-
15 esters met de algemene formule (V) de bovenstaande synthetische route bij tussenproduct (IV) interceperen.
- c) Het enamine (IV) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht met een dialkylmalonaat (VII) onder basische omstandigheden, zoals natriumethoxide, natriumhydride of kaliumtert-butoxide, waarbij (VIII) wordt verkregen. J. Org. Chem.,
20 1981, 46 (15), 3040-3048 beschrijft voorbeelden van deze transformatie.
- d) Op een andere wijze kan het enamine (IV) tot omzetting worden gebracht met malonyldichloride (VI), waarbij de geamideerde vorm (IX) bij aanwezigheid van een geschikte base, zoals kaliumcarbonaat of triethylamine, wordt verkregen.
- e) (IX) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht met een geschikte base in een
25 afzonderlijke stap voor ringsluiting tot het pyridine (VIII). Geschikte basen omvatten natriumethoxide, natriumhydride of kaliumtert-butoxide.
- f) (VIII) wordt vervolgens verzeept onder hetzij basische, hetzij zure omstandigheden voor het verkrijgen van het overeenkomstige zuur, bijvoorbeeld HCl, HBr, zwavelzuur, natriumhydroxide of lithiumhydroxide dat onder de invloed van
30 warmte spontaan decarboxyleert, waarbij het pyridine (X) wordt verkregen. Een voorbeeld van deze transformatie wordt in WO 01101949 beschreven.
- g) (X) kan genitreerd worden onder toepassing van omstandigheden die in de literatuur bekend zijn voor de deskundigen, bijvoorbeeld onder toepassing van meng-

sels van salpeterzuur en zwavelzuur of mengsels van azijnzuur en salpeterzuur waarbij het nitropyridine (XI) wordt verkregen. Bijvoorbeeld Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6 (2), 173-178 beschrijft een dergelijke transformatie.

- h) (XI) kan gechloreerd worden onder toepassing van een verscheidenheid van omstandigheden voor de omzetting van hydroxylgroepen tot chloriden, zoals bijvoorbeeld thionylchloride of fosforoxychloride waarbij (XII) wordt verkregen. Het zal de deskundigen duidelijk zijn dat de twee hydroxylgroepen afzonderlijk gechloreerd kunnen worden dan wel omgezet kunnen worden in een alternatieve afsplitsbare groep, zoals een ander halogeenatoom of een geactiveerde ester, zoals bijvoorbeeld methaansulfonaatester of een trifluormethylsulfonaatester. Voorbeelden van al deze werkwijzen zijn in de onderstaande hoofdstukken opgenomen.
- i) (XII) wordt tot omzetting gebracht met een amine met de algemene formule R_3YNH_2 die bij voorkeur reageert aan de 4-chloorgroep waarbij (XIII) wordt verkregen. Afhankelijk van de aard van de R_3Y -groep kan enige verdringing van beide chloorgroepen of een ondergeschikte hoeveelheid verdringing aan de 2-chloorgroep optreden, maar neemt niets af van het vermogen tot het verkrijgen van overwegend (XIII).
- j) (XIII) wordt vervolgens met ammoniak of een ammoniakequivalent, zoals bijvoorbeeld ammoniumacetaat tot omzetting gebracht waarbij (XIV) wordt verkregen.
- k) (XIV) kan vervolgens worden gereduceerd onder één of meer van de omstandigheden die uit de literatuur bekend zijn voor het reduceren van een nitroaromatische verbinding tot een amine gebruikmakend van bijvoorbeeld ijzer of tin in HCl, hydrogenering bij aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator, zoals palladium, platina of nikkel of een chemisch reductiemiddel, zoals lithiualuminiumhydride waarbij (XV) wordt verkregen.
- l) (XV) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht met een bron van $C=O$, zoals 1,1-carbonyldiimidazol of fosgeen waarbij mengsels worden verkregen van de imidazolonen (XVI en (I), van waaruit (I) verkregen kan worden door middel van zorgvuldig chromatografische zuivering.
- m) Op een andere wijze kan (XIII) tot omzetting worden gebracht met een beschermde vorm van ammoniak, waarin twee van de waterstofatomen vervangen

zijn door twee groepen die later onder milde omstandigheden verwijderd kunnen worden, zoals bijvoorbeeld dibenzylamine of diallylamine. Zie bijvoorbeeld de groepen beschreven in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Green en Peter G.M. Wuts, derde druk, (John Wiley and Sons, 1999), in het
 5 bijzonder hoofdstuk 7, blz. 494-653 ("Protection for the Amino Group"), voor alternatieven voor deze voorbeelden.

n)-o) Zie stappen k)-l).

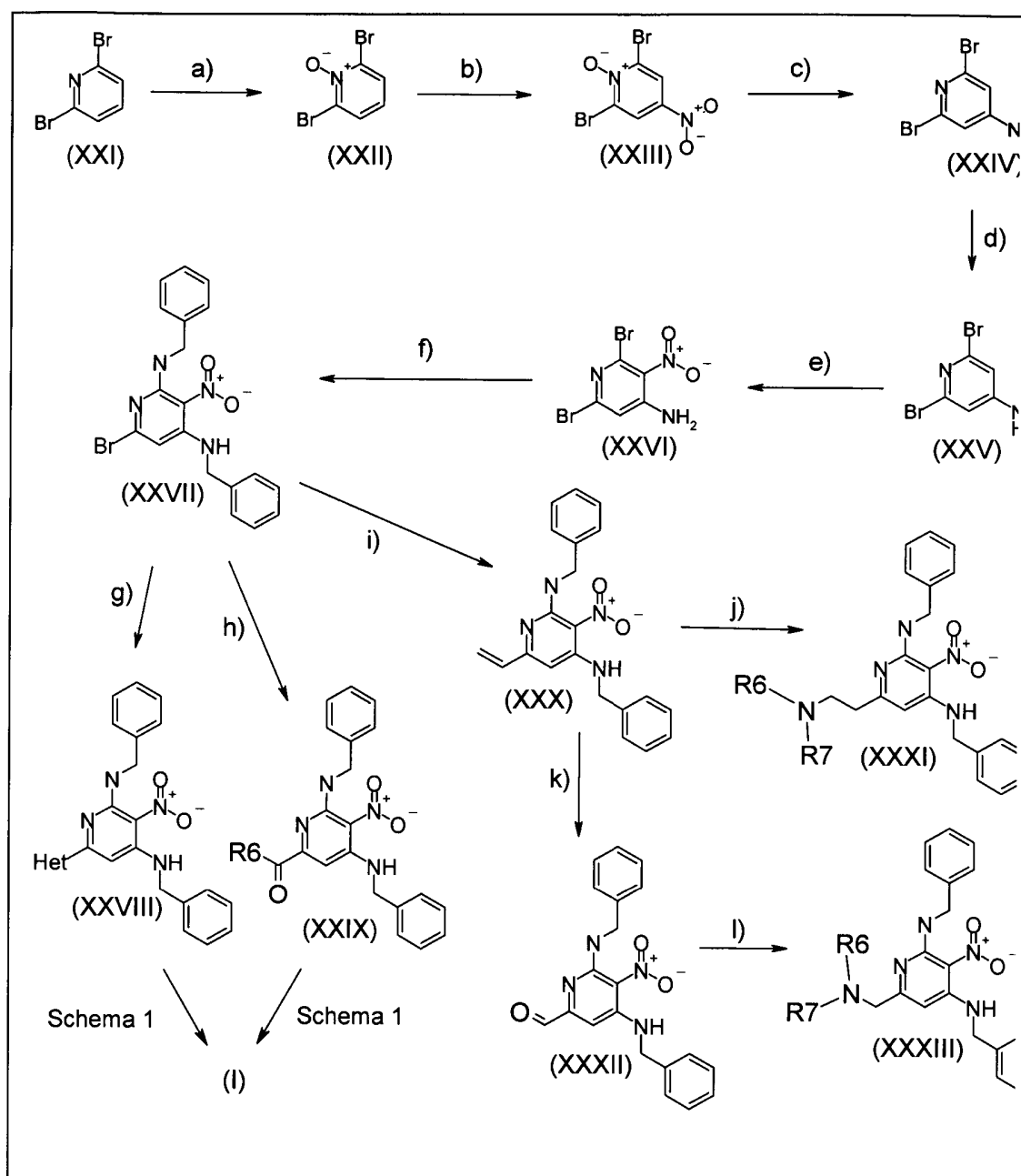
p) (XIX) wordt vervolgens van zijn beschermende groep ontdaan onder een
 10 verscheidenheid van omstandigheden die geschikt zijn voor de verwijdering van de beschermende groepen PG1 en PG2 waarbij (I) verkregen wordt. Zie bijvoorbeeld de groepen die beschreven zijn in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Green en Peter G.M. Wuts, derde druk (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder hoofdstuk 7, blz. 494-653 ("Protection for the Amino Group"), en de omstandigheden voor de verwijdering hiervan.

15 q) Op een andere wijze kan (XIII) worden beschermd als een alkylcarbamaat, $R^{13}CO_2X$, waarin R^{13} een C_1 - C_6 -alkyl is, X halogeen is, bij voorkeur gebruikmakend van een sterke base, zoals natriumhydride, kaliumtert-butoxide of lithium diisopropylamide in combinatie met een geschikt acyleringsmiddel, zoals ethylchloorformiaat of elk ander alkyl- of arylchloorformiaat, cyaanformiaat of anhydride, waarbij (XX) wordt gevormd.
 20

r) Stappen j) en k) kunnen op (XX), zoals hierboven worden toegepast en de producten van deze sequentie kunnen vervolgens regioselectief gecycliseerd worden tot (I) door een eenvoudige behandeling met een protisch zuur, zoals azijnzuur of mierzuur.
 25

Een alternatieve versie van het tussenproduct (XVII), waarin een halogeenatoom op de C2-positie aanwezig is en een geschikt tussenproduct (XXVII in schema 2) vormt voor verder manipuleren kan eveneens volgens schema 2 hieronder worden gebruikt ter bereiding van verbindingen met de algemene formule (I).

Schema 2



5 Dus kan een in de handel verkrijgbaar dihalogeencyridine (bijvoorbeeld dibroom, **XXI**) door een aantal stappen worden genomen, waarbij een reeks analoga met de algemene formule **(I)** verkregen wordt.

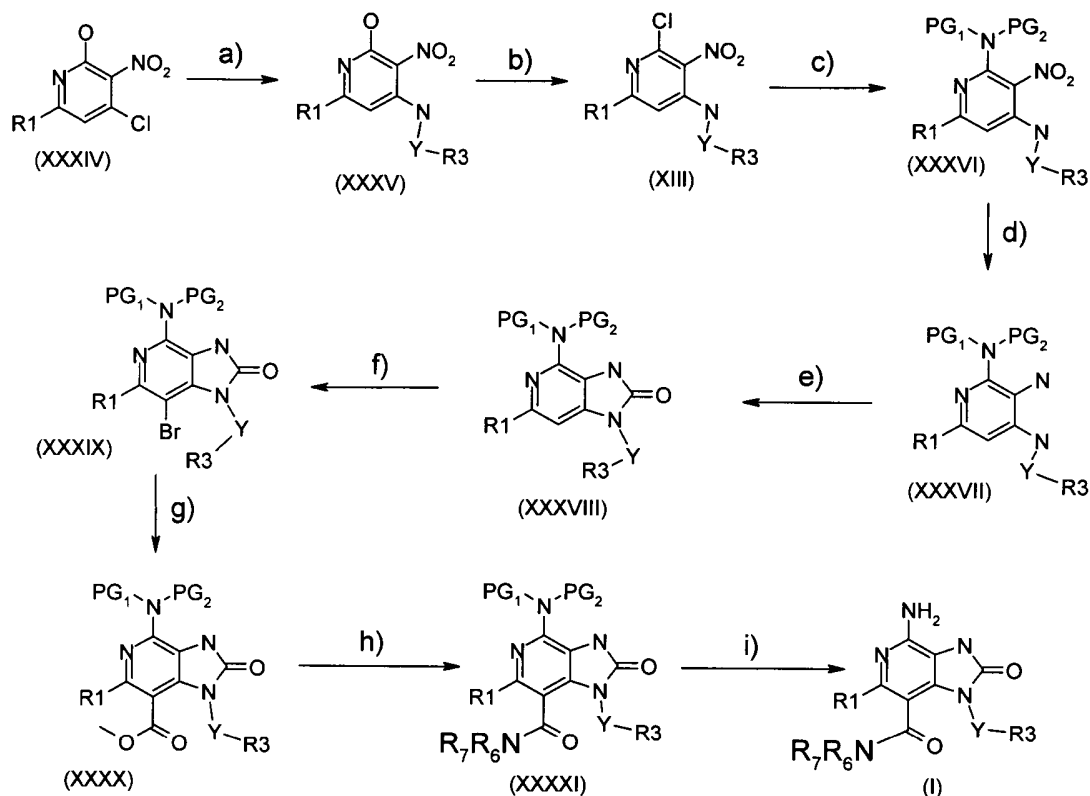
10 a)-e) In de handel verkrijgbaar dibroompyridine (**XXI**) kan worden gemanipuleerd volgens een gemodificeerde methode uit de literatuur (beschreven in WO 2005026164), waarbij het tussenproduct (**XXVI**) wordt verkregen. Vele van de

stappen tussen (XXI) en (XXVI) berusten op hetzij thermisch gevaarlijke reagentia, hetzij genereren potentieel thermisch gevaarlijke producten en dienen derhalve met voorzorg behandeld te worden.

- 5 f) (XXVI) wordt tot omzetting gebracht gebruikmakend van een verscheidenheid van omstandigheden, waarvan bekend is dat zij een diazoniumspecies uit een aminogroep genereren, bijvoorbeeld salpeterzuur in situ gegenereerd uit HCl en natriumnitriet, omstandigheden die het diazoniumspecies met een Cl-atoom vervangen. De transformatie van (XXVI) in het pivotale tussenproduct (XXVII) kan vervolgens voltooid worden door toevoeging van een overmaat van een amine
- 10 aan het ongezuiverde chloride, bijvoorbeeld benzylamine. Deze stap vervangt zowel de C2- als de C4-halogeenaatomen door de aminogroep. Alle primaire of secundaire aminogroepen zijn voor deze transformatie geschikt.
- g)-i) Het C2-halogeenaatoom in (XXVII) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht onder een verscheidenheid van omstandigheden ter vervanging van de C2-
- 15 halogeengroep met een verscheidenheid van functionele groepen om het verkrijgen van een reeks gesubstitueerde producten (I) mogelijk te maken. Bijvoorbeeld levert een heterocyclische koppeling tot (XXVII) gebruikmakend van een reeks organometaalreagentia, zoals boorzuren, zinkaten, magnesiumreagentia, cupraten, stannanen enz., (XXVIII), een vinylorganometaalreagens, zoals vinyltributyl-
- 20 stannaan en een palladiumkatalysator, zoals Pd(PPh₃)₄ levert de vinylspecies (XXX) en een carbonyleringsreactie, waarin (XXVII) behandeld wordt met CO-gas onder druk bij aanwezigheid van een base, zoals triethylamine en een palladiumkatalysator, waarbij acylproducten met de algemene structuur (XXIX) worden verkregen. Verbindingen met structuur (XXVIII) en (XXIX) kunnen vervolgens
- 25 omgezet worden in verbindingen met formule (I) volgens stappen n, o en p van schema 1.
- j)-l) (XXX) kan vervolgens worden gemanipuleerd door oxidatie, waarbij het aldehyde (XXXII) en vervolgens hetzij (XXXII), hetzij (XXXI) behandeld kan worden met een amine bij aanwezigheid van een base, zoals triethylamine of een re-
- 30 ductiemiddel, zoals natriumtriaceoxyboorhydride, waarbij de producten (I) worden verkregen (volgens stappen n, o en p van schema 1).

Een alternatieve versie van tussenproduct (XIII) kan volgens schema 3 worden bereid en vervolgens verder worden genomen naar verbindingen met formule (I), als volgt.

5 Schema 3



a)-e) Stappen a)-e) zijn vergelijkbaar in aard met die beschreven in schema 1, behalve dat het monohalogenide (XXXIV) bereid wordt om een regiochemische integriteit van de C6- en de C4-substituenten in (XXXVI) te waarborgen.

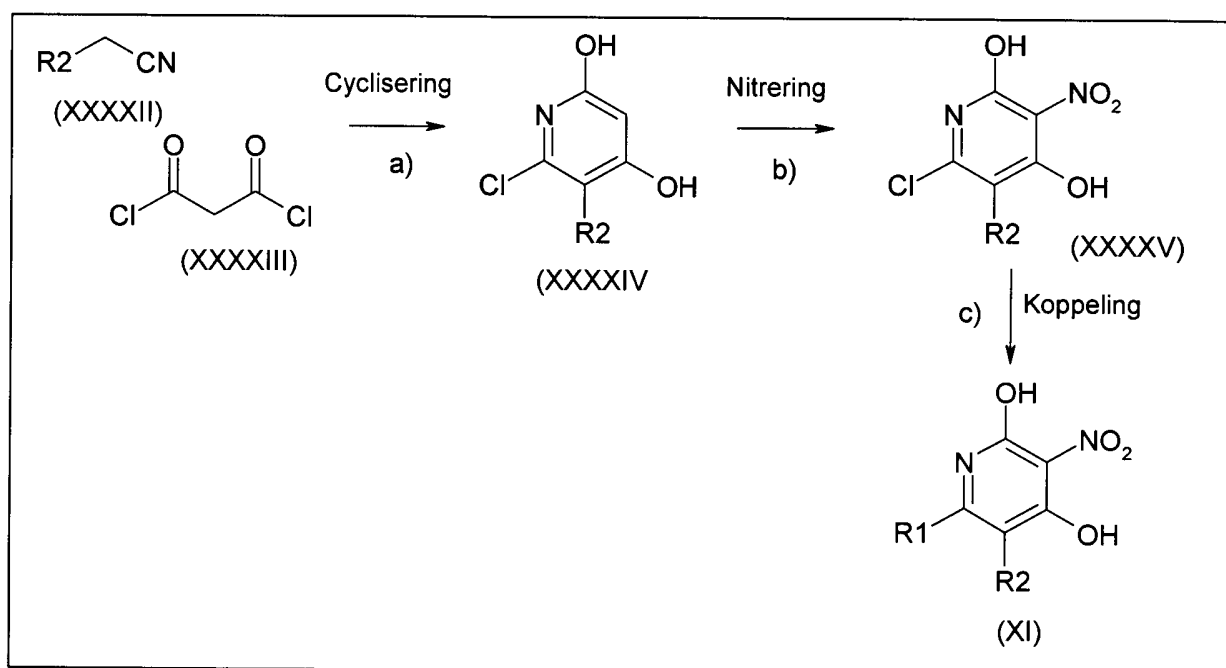
f) (XXXVIII) kan onder een verscheidenheid van de deskundigen bekende omstandigheden worden gebromeerd, bijvoorbeeld door toepassing van broomwater in een polair oplosmiddel, zoals DCM of MeCN, waarbij het C3-bromide (XXXIX) verkregen wordt.

g) (XXXIX) kan vervolgens onder toepassing van CO-gas onder druk bij aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, een alcohol, zoals methanol en een palladiumkatalysator, zoals $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ gecarbonyleerd worden, waarbij de ester (XXXX) verkregen wordt.

h)-i) (XXXX) kan vervolgens tot omzetting gebracht worden met een amine NR^6R^7 , waarbij de amiden (XXXXI) verkregen worden die van hun beschermende groep ontdaan kunnen worden, zoals hierboven, waarbij de producten (I) verkregen worden.

- 5 Een alternatieve synthese van het tussenproduct (XI) is in onderstaand schema 4 weergegeven.

Schema 4

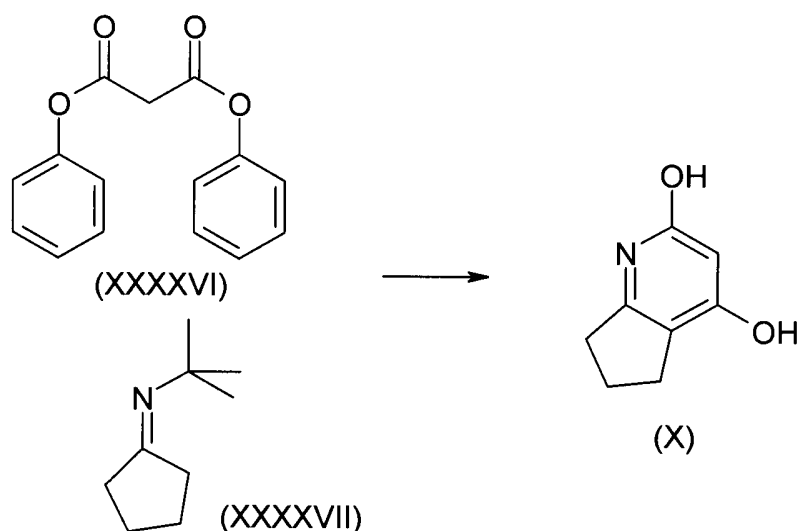


- a) Elk nitril (XXXXII) dat een methyleengroep grenzende aan de nitrilfunctie bezit, kan tot omzetting worden gebracht met malonyldichloride (XXXXIII), waarbij de pyridinen (XXXXIV) verkregen worden. Deze transformatie is in Synthesis, 1984, 765-766 beschreven.
- 15 b) De pyridinen (XXXXIV) kunnen vervolgens onder toepassing van uit de literatuur bekende omstandigheden worden genitreerd, bijvoorbeeld onder toepassing van mengsels van salpeterzuur en zwavelzuur of mengsels van azijnzuur en salpeterzuur, waarbij het nitropyridine (XXXXV) verkregen wordt.
- 20 c) Het chlooratoom (XXXXV) kan vervolgens onder een verscheidenheid van omstandigheden, waarbij een reactief organometaalreagens behandeld kan worden met (XXXXV) bij aanwezigheid van een overgangsmetaalkatalysator, bij-

voorbeeld een stannaan, zinkaat of boronzuur bij aanwezigheid van een palladiumkatalysator, worden gekoppeld, waarbij het gesubstitueerde pyridine (XI) verkregen wordt. In de gevallen waarbij $R_1=H$, is een eenvoudige hydrogenering bij aanwezigheid van een geschikte katalysator, zoals palladium bevattende kool of palladiumhydroxide werkzaam.

Een verdere alternatieve synthese van het tussenproduct (X) is in onderstaand schema 5 weergegeven.

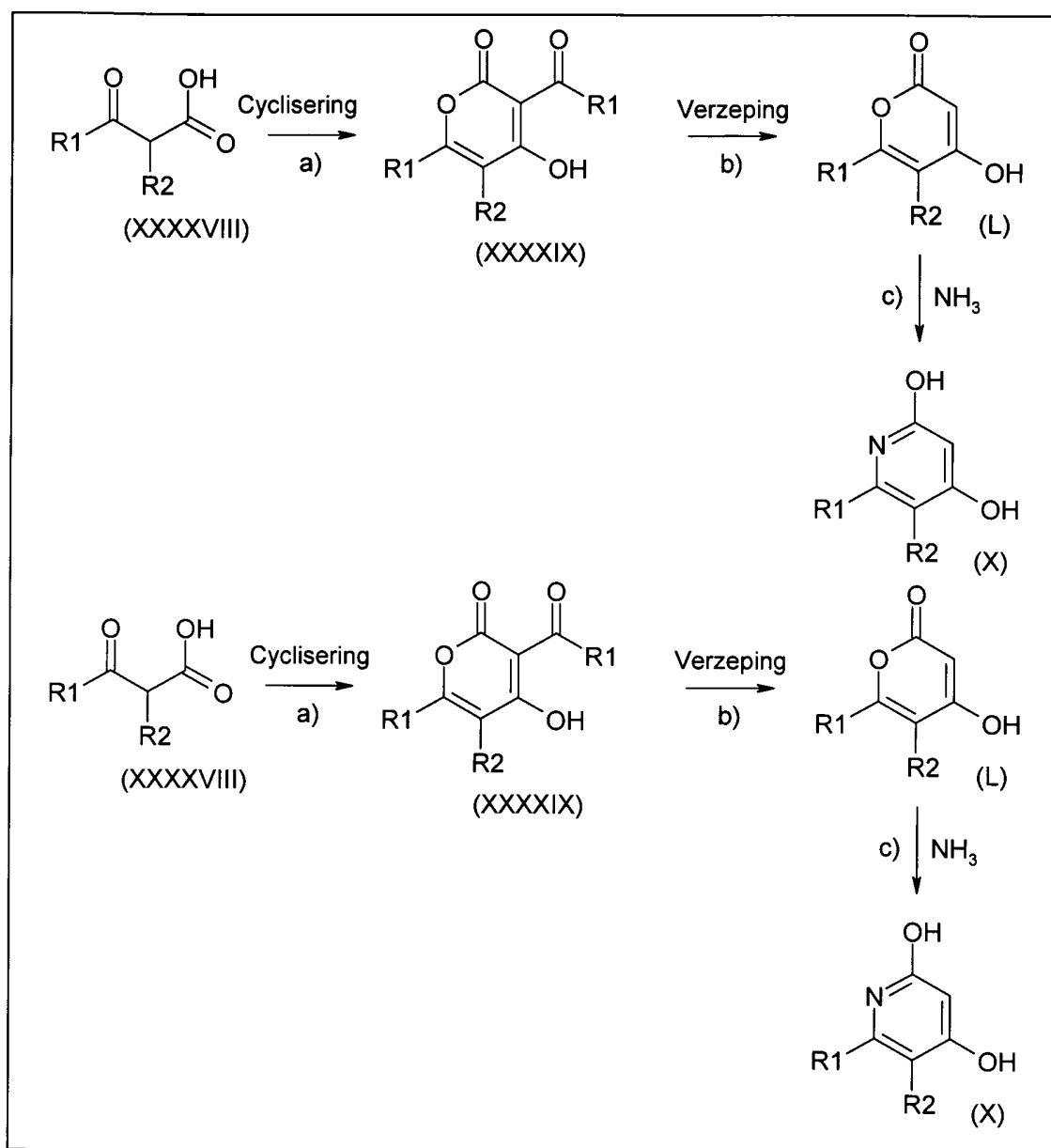
10 Schema 5



In deze methode wordt een malonylester, bij voorkeur een difenylester (XXXXVI) tot omzetting gebracht met een Schiff-base (XXXXVII) en wordt verhit voor het produceren van het pyridine met de algemene formule (X).

Een verdere alternatieve wijze voor het verkrijgen van verbindingen met de algemene formule (X) is in schema 6 weergegeven.

Schema 6



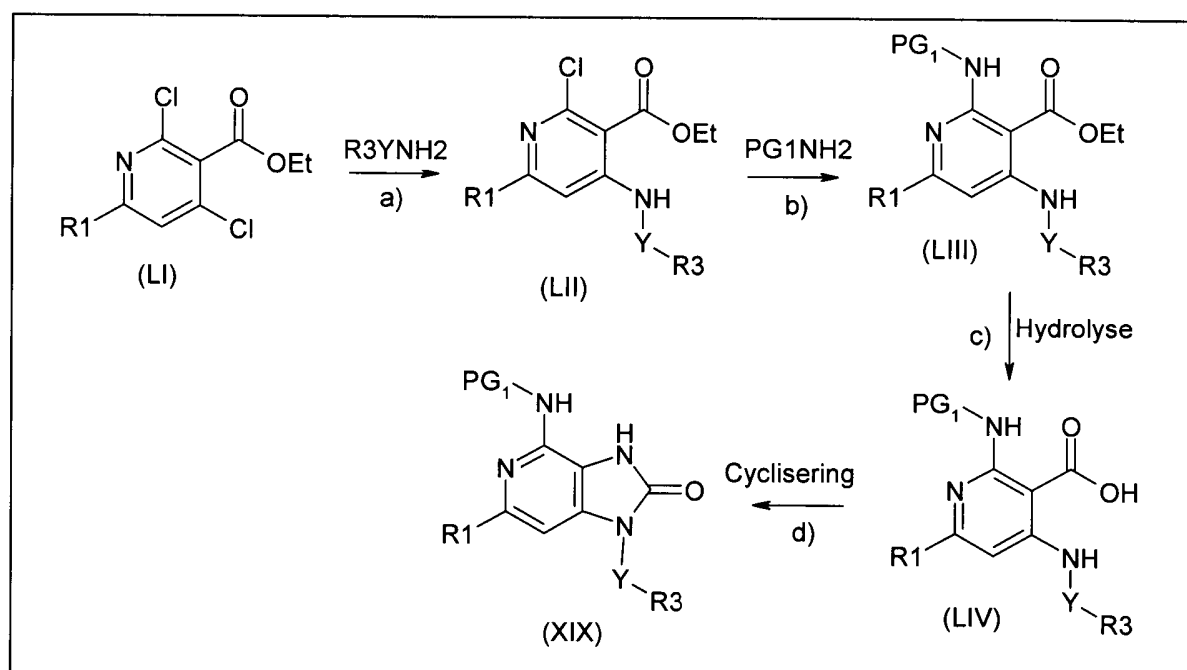
- 5 a) Ketozuren met de algemene formule (XXXXVIII) die hetzij in de handel verkrijgbaar zijn, hetzij rechtstreeks verkregen kunnen worden door verzeeping van ketoesters met formule (V) worden tot omzetting gebracht met een bron van C=O, zoals 1,1-carbonyldiimidazol in een geschikt oplosmiddel bij verhoogde temperatuur, waarbij de gecycliseerde pyranonen (XXXXIX) verkregen worden.
- 10 b) (XXXXIX) wordt behandeld met een sterk mineraal zuur, zoals zwavelzuur of chloorwaterstofzuur voor het elimineren van de C3-acylsubstituent en de pyranonen (L) worden verkregen.

c) (L) kan tot omzetting worden gebracht met een bron van ammoniak, zoals bijvoorbeeld geconcentreerd waterig ammoniumhydroxide onder verhitting ter omzetting van de pyranonring in de pyridinen (X) om hetzelfde tussenproduct, zoals beschreven in schema 1 te interceperen. Op een andere wijze zijn verschei-

5 dene pyranonen met de algemene formule (L) uit commerciële bronnen verkrijgbaar, die rechtstreeks in trap c toegepast kunnen worden. Omzetting van verbindingen met de algemene formule (L) in die met de algemene formule (X) is in verscheidene bronnen, bijvoorbeeld WO9504730 beschreven.

10 Een alternatieve wijze voor het verkrijgen van verbindingen met de algemene formule (XIX) is in schema 7 weergegeven.

Schema 7

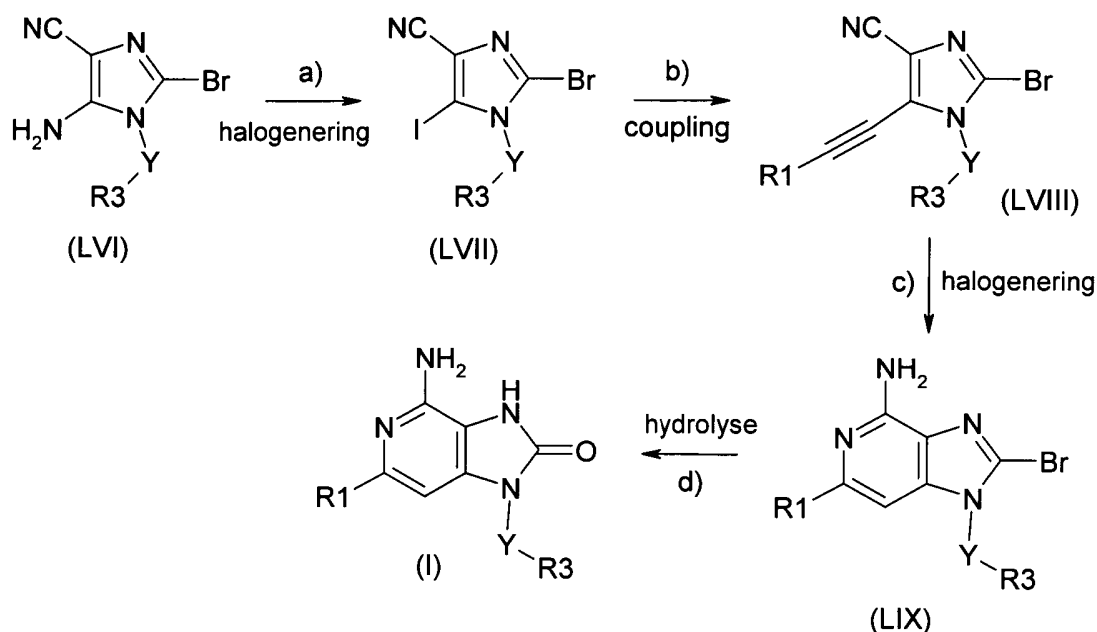


- 15 a) In de handel verkrijgbare dichloorpyridinen met de algemene formule (LI) kunnen worden omgezet met een amine met de algemene formule R_3YNH_2 voor het selectief verdringen van de 4-chloorgroep, waarbij de pyridinen (LII) verkregen worden.
- b) (LII) kan vervolgens worden omgezet met een beschermde vorm van ammoniak PG_1NH_2 of PG_1PG_2NH ter verdringing van de 2-chloorgroep, waarin twee van
- 20

- de waterstofatomen vervangen zijn door twee groepen die later onder milde omstandigheden verwijderd kunnen worden, zoals bijvoorbeeld benzylamine, allylamine, dibenzylamine of diallylamine. Zie bijvoorbeeld de groepen beschreven in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Greene en Peter G.M. Wuts, derde druk (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder hoofdstuk 7, blz. 494-653 ("Protection for the Amino Group"), voor alternatieven voor deze voorbeelden. Indien een overmaat van de aminogroep van trap a, R_3YNH_2 , wordt gebruikt kan deze groep zowel de 2- als de 4-chloorgroepen verdringen.
- 5
- 10 c) De ester van LIII) kan gehydrolyseerd worden onder een verscheidenheid van omstandigheden die bekend zijn voor het verwijderen van de beschermende groep van esters, bijvoorbeeld natriumhydroxide of lithiumhydroxide, waarbij het zuur (LIV) verkregen wordt. Zie bijvoorbeeld de omstandigheden die beschreven zijn in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Greene en Peter G.M. Wuts, derde druk (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder
- 15 hoofdstuk 5, blz. 373-441 ("Protection for the Carboxyl Group"), voor alternatieven voor deze reagentia.
- d) (LIV) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht met een reagens waarvan bekend is dat deze een zuur in een acylazide omzet, bijvoorbeeld difenylfosforylazide. Onder invloed van warmte ondergaat het tussenproduct acylazide een omlegging waarin een isocyanaat geproduceerd wordt en inwendig gevangen wordt door een 4-aminosubstituent, waarbij de imidazolonen (XIX) worden verkregen, waardoor hetzelfde tussenproduct als beschreven in schema 1 geïntercepteerd wordt.
- 20
- 25

Een alternatieve wijze voor het verkrijgen van verbindingen met de algemene formule (I) is in schema 8 weergegeven.

Schema 8

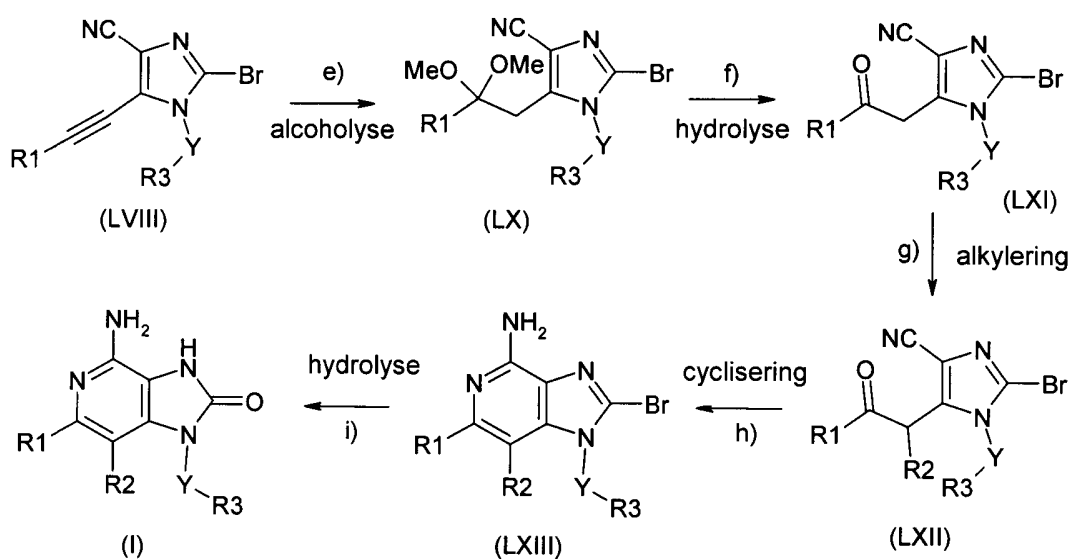


- a) (LVI) bereid volgens Org. BioMol. Chem., 2003, 1, 1354-1365, kan gehalogen-
 5 neerd worden door middel van een reactie van de aminogroep in (LVI) met een
 activeringsmiddel, bijvoorbeeld isoamylnitriet en een halogeneringsmiddel, zoals
 dijood of dibroommethaan, waarbij het gehalogeneerde materiaal (LVII) verkre-
 gen wordt.
- b) (LVII) kan vervolgens een verscheidenheid van door overgangsmetaal gemedi-
 10 eerde koppelingsreacties ondergaan, waarbij de joodgroep selectief tot omzetting
 wordt gebracht met bijvoorbeeld een terminaal alkyn. Voor voorbeelden van deze
 transformatie op een imidazoltemplate, zie J. Med. Chem., 34 (2), 1991, 778-786.
- c) (LVIII) kan vervolgens tot omzetting worden gebracht met ammoniumhydroxide
 voor het cycliseren van het alkynylnitril tot een pyridinering. Voor voorbeelden
 15 van deze transformatie op een imidazoltemplate, zie bijvoorbeeld Tetrahedron, 49
 (3), 1993, 557-570.
- d) Het broomatoom in (LIX) kan vervolgens gehydrolyseerd worden onder hetzij
 sterke zure omstandigheden, bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur of zwavelzuur,
 hetzij tot omzetting worden gebracht met een nucleofiele bron van OH, zoals bij-

voorbeeld natriumhydroxide of natriummethoxide, gevolgd door een mildere zure hydrolyse, waarbij (I) verkregen wordt.

Het tussenproduct (LVIII) kan volgens schema 9 hieronder tevens worden gebruikt ter bereiding van verbindingen met de algemene formule (I).

Schema 9



- 10 e) (LVIII) kan tot omzetting gebracht worden met een alcohol, bijvoorbeeld methanol, ethanol, propanol of elke andere alcohol, waarbij het acetaal (LX) onder milde verhitting gevormd wordt.
- f) Het acetaal (LX) kan vervolgens hydrolyse onder alle omstandigheden die bekend zijn voor de hydrolyse van acetaal of ketalen in ketonen, bijvoorbeeld waterig chloorwaterstofzuur, ondergaan. Zie bijvoorbeeld de omstandigheden in 'Protective Groups in Organic Synthesis' door Theodora W. Green en Peter G.M. Wuts, derde druk (John Wiley and Sons, 1999), in het bijzonder hoofdstuk 4, blz. 297-347 ("Protection for the Carbonyl Group"), als alternatieven onder deze omstandigheden.
- 15
- 20 g) Het keton (LXI) kan vervolgens bij aanwezigheid van een geschikte base, zoals natriumhydride, kaliumtert-butoxide of kaliumcarbonaat en een alkyleringsmid-

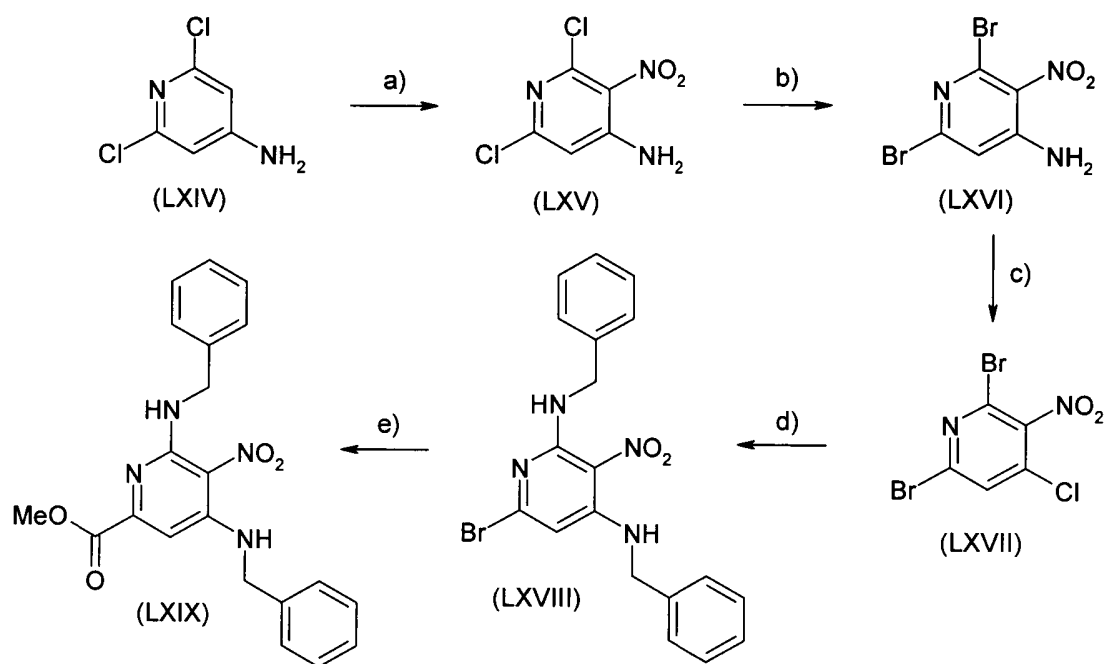
del, zoals een alkylhalide, alkylsulfonaat of alkyltrifluormethaansulfonaat gealkyleerd worden, waarbij (LXII) verkregen wordt.

- h) (LXII) kan vervolgens tot omzetting gebracht worden met ammoniumhydroxide voor het cycliseren van het ketonitril tot een pyridinering.
- 5 i) Het broomatoom (LXIII) kan vervolgens gehydrolyseerd worden onder hetzij sterk zure omstandigheden, bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur of zwavelzuur, hetzij tot omzetting worden gebracht met een nucleofiele bron van OH, zoals natriumhydroxide of natriummethoxide, gevolgd door een mildere zure hydrolyse, waarbij (I) verkregen wordt. Tijdens de alcoholysestap e kan een verhoogde tem-
10 peratuur leiden tot de verdringing van het broomatoom door een alcohol die verder een alternatieve wijze introduceert voor het introduceren van de oxogroep in (I).

Schema's 8 en 9 zijn geïllustreerd gebruikmakend van broom (dat de voor-
15 keur verdient), maar men zal begrijpen dat andere halogeenatomen eveneens gebruikt kunnen worden.

Een alternatieve synthese voor het tussenproduct (XVII) is in onderstaand
schema 10 weergegeven.

Schema 10



- 5 a) (LXIV) kan onder alle nitreringsomstandigheden die de deskundigen op dit gebied bekend zijn worden behandeld. Het is bekend dat transformaties van dit type via een tussenproduct N-nitro analoog verlopen. Bijvoorbeeld, zie de analoge chemie beschreven in WO2005026164.
- 10 b) (LXV) wordt behandeld met HBr teneinde de chlooratomen in bromiden (LXVI) om te zetten.
- c) (LXVI) wordt vervolgens behandeld onder alle omstandigheden die de deskundigen op dit gebied bekend zijn, waarbij een aminogroep in een N-nitroso- of diazoniumgroep wordt omgezet, die vervolgens behandeld wordt met HCl voor de productie van het chloride (LXVII).
- 15 d) (LXVII) wordt behandeld met een amine PG1NH, bijvoorbeeld benzylamine ter verdringing van beide de 4-chloor- en de 2-broomgroepen, waarbij (LXVIII) opgeleverd wordt.
- e) De overgebleven 6-broomgroep kan vervolgens worden gebruikt voor het introduceren van een verscheidenheid van substituenten onder toepassing van
- 20 door een overgangsmetaal gemedieerde methoden, bijvoorbeeld de door Pd gekatalyseerde carbonylering, organometaalkruiskoppelingsreacties via Sn-, Zn- of B-reagentia of met behulp van Li- of Mg-reagentia gebruikmakend van Fe of Ni

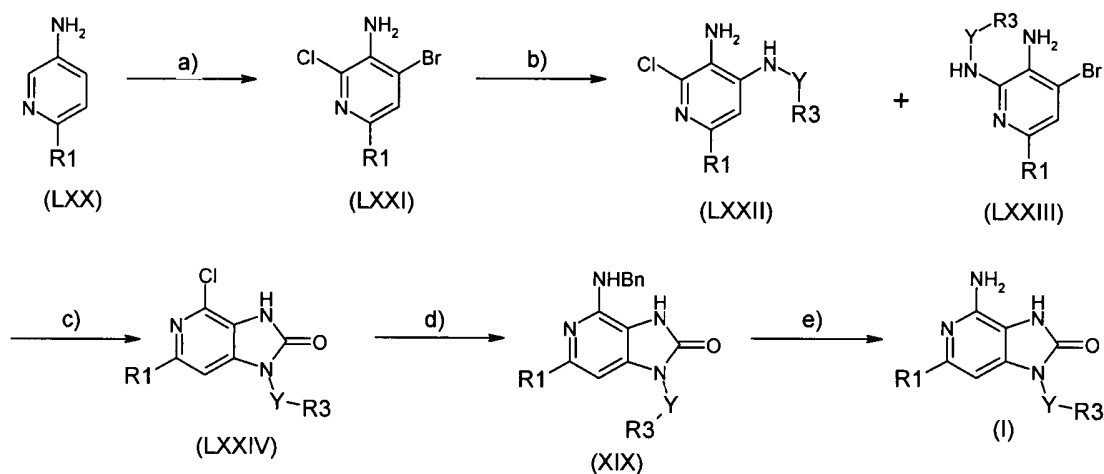
als katalysatoren. In het vertoonde voorbeeld produceert een carbonylering de bepaalde analoge verbinding (LXIX) die weergegeven is. Deze kan vervolgens worden omgezet in een verbinding met formule (I) volgens de stappen n, o en p van schema 1.

5

Een alternatieve wijze voor het verkrijgen van verbindingen met de algemene formule (XIX) is in schema 11 weergegeven.

Schema 11

10

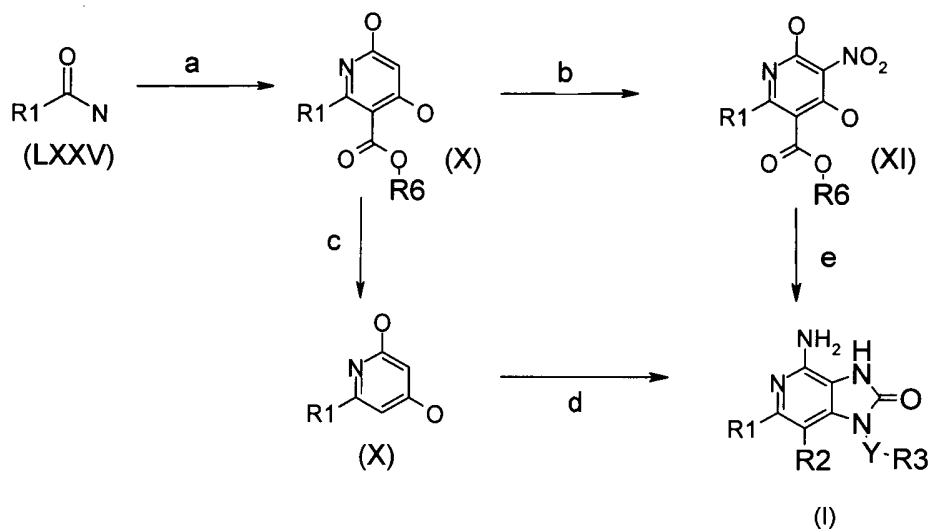


- a) (LXX) wordt hierop aansluitend gehalogeneerd waarbij het dihalogeenpyridine (LXXI) onder een verscheidenheid van omstandigheden die een halogeenatoom kunnen introduceren, bijvoorbeeld NCS, NBS, NIS, broomwater etc. verkregen wordt.
- b) (LXXI) wordt vervolgens behandeld met een amine met de algemene structuur R₃YNH₂, waarbij een mengsel van de twee verbindingen (LXXII) en (LXXIII) verkregen wordt.
- c)-e) De gewenste verbinding (LXXII) kan vervolgens gecycliseerd worden, waarbij het overgebleven halogeen verdrongen wordt en vervolgens kan een uiteindelijke verwijdering van de beschermende groep (I) opleveren.

Een verdere methode voor de bereiding van verbindingen met de algemene formules (X), (XI) en (I) is in Schema 12 weergegeven.

25

Schema 12



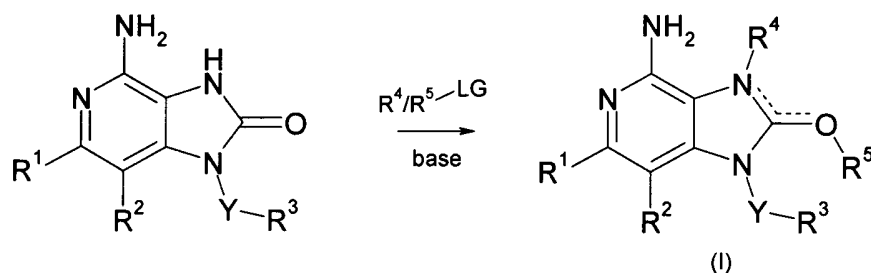
5

- a) Dus kan een in de handel verkrijgbaar amide met formule (LXXV) tot omzetting worden gebracht met een malonyldiester, bijvoorbeeld een dialkyl-1,3-acetondicarboxylaat bij aanwezigheid van een sterke base onder omstandigheden die tot de in situ vorming van een nitril via dehydratatie van het uitgangsamide, bijvoorbeeld onder toepassing van een gebruikelijk dehydrateringsmiddel, zoals $POCl_3$, $SOCl_2$, PPA of triflinezuuranhydride, leidt. Deze omstandigheden leiden rechtstreeks tot de vorming van het dihydroxypyridine (X).
- b) (X) kan volgens de in schema 1 beschreven methoden worden genitreerd, waarbij (XI) verkregen wordt.
- 15 c) (X) kan verzeept en gedecarboxyleerd worden volgens de in schema 1 beschreven methode.
- d) en e) (X) of (XI) kan vervolgens worden omgezet in verbindingen met formule (I) onder toepassing van alle methoden die in schema 1 beschreven zijn.

20

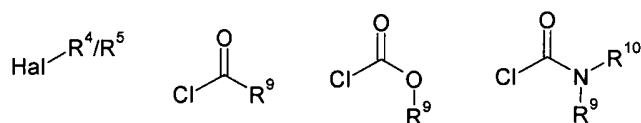
Methoden voor de bereiding van voorgeneesmiddeldervaten van (I) zijn in onderstaand schema 13 weergegeven.

Schema 13



5 Reactie van actieve ouderverbindingen met een reagens, waarin de groepen R^4 of R^5 voorkomen die gehecht zijn aan een geschikte afsplitsbare groep bij aanwezigheid van een geschikte base verschaft voorgeneesmiddelderivaten van (I). Geschikte reagentia omvatten, maar zijn niet beperkt tot alkylhalogeniden, zuurchloriden, chloorformiaten en carbamoylchloriden die hieronder weergegeven zijn.

10



15 Geschikte basen omvatten triethylamine, diisopropylethylamine, kaliumcarbonaat, cesiumcarbonaat, natriumhydride en n-butyllithium. Een reeks van oplosmiddelen kan eveneens worden gebruikt om deze transformatie tot stand te brengen, waaronder, maar niet beperkt tot THF, acetonitril, dimethylformamide, dichloormethaan en diethylether. De specifieke keuze van zowel oplosmiddel als base kan de regioselectiviteit van de alkylerings/acyleringsreactie beïnvloeden, dat wil zeggen of de reagerende groep opgehangen wordt aan het O-atoom (R^5) of het N-atoom (R^4). Bijvoorbeeld zal de reactie van een oudermolecuul met ethylchloorformiaat bij aanwezigheid van triethylamine in DCM overwegend O-acylering opleveren.

20 Alle bovenstaande reacties en de bereidingen van nieuwe uitgangsmaterialen beschreven in de voorafgaande methoden zijn conventionele en geschikte reagentia en reactieomstandigheden voor de uitvoering hiervan dan wel de bereiding alsmede
25 procedures voor het isoleren van de gewenste producten zullen de deskundigen op dit gebied bekend zijn onder referentie aan de voorafgaande literatuur en de voorbeelden en de bereidingen hiervan.

De verbindingen volgens de uitvinding zijn nuttig omdat zij een farmacologische activiteit in zoogdieren, waaronder de mens, hebben. Meer in het bijzonder zijn zij nuttig bij de behandeling van een aandoening waarbij de modulering, in het bijzonder agonisme, van TLR7 betrokken is.

5 In een verder aspect verschaft de uitvinding verder een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan voor de behandeling van een aandoening of ziekte-toestand, waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken is.

10 Dus verschaft de uitvinding een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan voor de behandeling van een aandoening of ziekte-toestand, waarbij modulering van de TLR7-receptor bekend is, dan wel aangetoond kan worden voor het produceren van een gunstig effect.

In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig bij de behandeling van virale infecties, zoals infecties veroorzaakt door een adenovirus, 15 een herpesvirus (bijvoorbeeld HSV-I, HSV-II, CMV of VZV), een pokkenvirus (bijvoorbeeld een orthopokkenvirus, zoals variola of vaccinia of molluscum contagiosum), een picornavirus (bijvoorbeeld rhinovirus of enterovirus), een orthomyxovirus (bijvoorbeeld influenzavirus), een paramyxovirus (bijvoorbeeld para-influenzavirus, virus dat de bof veroorzaakt, mazelenvirus of ademhalingsyncytiaalvirus (RSV)), een 20 coronavirus (bijvoorbeeld SARS), een papovavirus (bijvoorbeeld papillomavirussen, zoals die welke genitale wratten veroorzaken, gebruikelijke wratten of wratten aan de voeten veroorzaken), een hepadnavirus (bijvoorbeeld hepatitis B-virus), een flavivirus (bijvoorbeeld hepatitis C-virus of Dengue-virus), een retrovirus (bijvoorbeeld een lentivirus, zoals HIV) of een filovirus (bijvoorbeeld ebolavirus of marburgvirus).

25 In een verder aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig bij de behandeling van hepatitis C virale infectie.

In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig voor de behandeling van tumoren of kankersoorten, waaronder, maar niet beperkt tot carcinoma's, sarcoma's en leukemieën, bijvoorbeeld squameuse celcarcino- 30 ma, niercelcarcino- ma, Kaposi-sarcoma, melanoma, niercelcarcino- ma, myelogene leukemie, chronische lymfocytische leukemie, multiple myeloma, niet-Hodgkinslymfoma.

In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig voor de behandeling van bacteriële, fungie- en protozoale infecties, waaronder, maar

niet beperkt tot infecties veroorzaakt door bacteriën van genus *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Chlamydia*; of infecties door fungie, zoals candidiasis, aspergillosis, histoplasmosis, cryptococcal meningitis.

5 In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig voor de behandeling van door T-helpercellen (Th2) gemedieerde ziekten (zie bijvoorbeeld Dabbagh et al., *Curr Opin Infect Dis* 2003, 16: 199-204, die in de beschrijving als referentie wordt opgenomen), waaronder, maar niet beperkt tot atopische ziekten, zoals atopische dermatitis of eczeem, eosinofilia, astma, allergie, allergische rinitis.

10 In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig voor de behandeling van beschadigde of ouder wordende huid, zoals littekens en rimpels.

In nog een ander aspect zijn de verbindingen volgens de uitvinding nuttig bij de behandeling van auto-immune ziekten, zoals de ziekte van Crohn en de ziekte
15 van de ontsteking van de darm.

De verbindingen met formule (I) en de farmaceutisch aanvaardbare zouten of solvaten hiervan kunnen alleen of als onderdeel van een combinatietherapie worden toegediend. Dus binnen de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding vallen uitvoeringsvormen omvattende de medetoediening van en samenstellingen die naast
20 een verbinding volgens de uitvinding één of meer additionele therapeutische middelen bevatten.

In een uitvoeringsvorm omvatten combinaties van de onderhavige uitvinding behandeling met een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan en één of meer additionele middelen met een anti-HCV-
25 activiteit, ofwel middelen die een target kunnen remmen, zoals bijvoorbeeld, maar niet beperkt tot, HCV NS3-proteïne, HCV NS5A-proteïne, HCV NS4B-proteïne, HCV-polymerase, HCV-metaalprotease, HCV-serineprotease, HCV-helicase, p7-proteïne. Voorbeelden van dergelijke middelen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, interferons, gepegyleerde interferons (bijvoorbeeld peginterferon alfa-2a en peginterferon alfa-2b),
30 interferons met een duurzame werking, (bijvoorbeeld albumine-interferon alfa), lamivudine, ribavarine, emtricitabine, viremagine, celgosivir, valopicitabine, HCV-086, HCV-796, EMZ702, BILN2061, IDN6566, NM283, SCH-6 en VX-950.

In een verdere uitvoeringsvorm omvatten combinaties van de onderhavige uitvinding behandeling met een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan en één of meer TLR-agonisten, bijvoorbeeld agonisten van TLR3-, TLR7-, TLR8- of TLR9-receptoren.

5 In een verdere uitvoeringsvorm omvatten combinaties van de onderhavige uitvinding behandeling met HCV-HIV-co-infectie met een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan en één of meer additionele antivirale middelen gekozen uit HIV-protease-inhibitoren (PIs), niet-nucleoside-omgekeerde transcriptase-inhibitoren (NNRTI's), nucleoside/nucleotide-omgekeerde trans-
10 criptase-inhibitoren (NRTI's), CCR5-antagonisten, middelen die de interactie van gp120 met CD4 remmen, die het binnendringen van HIV in een targetcel (zoals fusie-inhibitoren) remmen, integrase-inhibitoren, prenyleringsinhibitoren, RNaseH-inhibitoren en rijpingsinhibitoren.

Voorbeelden van NNRTI's omvatten, maar zijn niet beperkt tot efavirenz,
15 HBY-097, nevirapine, TMC-120 (dapivirine), TMC-125, etravirine, delavirdine, DPC-083, DPC-961, capravirine, rilpivirine, 5-{{[3,5-diethyl-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]oxy}isofthalonitril of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of derivaten hiervan; GW-678248, GW-695634, MIV-150, calanolide en tricyclische pyrimidinon-derivaten, zoals zij in WO 03/062238 beschreven zijn.

20 Voorbeelden van CCR5-antagonisten omvatten, maar zijn niet beperkt tot, TAK-779, SC-351125, ancriviroc (eerder bekend als SCH-C), vicriviroc (eerder bekend als SCH-D), maraviroc, PRO-140, aplaviroc (ook bekend als GW-873140, Ono-4128, AK-602), AMD-887, CMPD-167, methyl-1-endo{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorfenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylaat of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of
25 derivaten hiervan, methyl-3-endo{8-[(3S)-3-(acetamido)-3-(3-fluorfenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylaat of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of derivaten hiervan, ethyl-1-endo{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorfenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-
30 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylaat of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of derivaten hiervan, en N-{(1S)-3-[3-ento(5-isobutyryl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-

yl]-1-(3-fluorfenyl)propyl}aceetamide) of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of derivaten hiervan.

Voorbeelden van het binnendringen en fusie-inhibitoren omvatten, maar zijn niet beperkt tot, BMS-806, BMS-488043, 5-{(1S)-2-[(2R)-4-benzoyl-2-methylpiperazine-1-yl]-1-methyl-2-oxoethoxy}-4-methoxypyridine-2-carbonzuurmethylamide en 4-{(1S)-2-[(2R)-4-benzoyl-2-methylpiperazine-1-yl]-1-methyl-2-oxoethoxy}-3-methoxy-N-methylbenzamide, enfuvirtide (T-20), sifuvirtide SP-01A, T1249, PRO 542, AMD-3100, oplosbaar CD4, verbindingen beschreven in het Japanse octrooi-schrift 2003.171.381 en verbindingen beschreven in het Japanse octrooi-schrift 2003.119.137.

Voorbeelden van inhibitoren van HIV-integrase omvatten, maar zijn niet beperkt tot, L000870810, GW-810781, 1,5-naftiridine-3-carboxamidederivaten, zoals zij in WO 03/062204 beschreven zijn, verbindingen beschreven in WO 03/047564, verbindingen beschreven in WO 03/049690 en 5-hydroxypyrimidine-4-carboxamide-derivaten beschreven in WO 03/035076, MK-0518 (5-(1,1-dioxo-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-8-hydroxy-1,6-naftiridine-7-carboxamide beschreven in WO 03016315), GS-9137 (JTK-303).

Voorbeelden van prenyleringsinhibitoren omvatten, maar zijn niet beperkt tot, HMG-CoA-reductase-inhibitoren, zoals statinen (bijvoorbeeld atorvastatine).

Voorbeelden van rijpingsinhibitoren omvatten 3-O-(3'3'-dimethylsuccinyl)betulinezuur (anders bekend als PA-457) en alfa-HGA.

In nog een verdere uitvoeringsvorm omvatten combinaties van de onderhavige uitvinding een behandeling met een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf hiervan en één of meer additionele middelen zoals, maar niet beperkt tot, antifungieverbindingen, bijvoorbeeld fluconazol, fosfluconazol, itraconazol of voriconazol; antibacteriële middelen, zoals azitromycine of claritromycine; interferons, daunorubicine, doxorubicine en paclitaxel voor de behandeling van aan AIDS gerelateerde Kaposi-sarcoma; en cidofovir, fomivirsen, foscarnet, ganciclovir en valcyte voor de behandeling van cytomegalovirus (CMV) retinitis.

In nog een verdere uitvoeringsvorm omvatten combinaties van de onderhavige uitvinding een behandeling met een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan en één of meer additionele therapeutische

middelen die het immuunsysteem van het lichaam versterken, waaronder een lage dosering van cyclofosfamide, thymostimuline, vitamines en voedingssupplementen (bijvoorbeeld antioxidantia, waaronder de vitamines A, C, E, bèta-caroteen, zink, selenium, glutathion, co-enzym Q-10 en echinacea) en vaccins, bijvoorbeeld het immu-

5 nostimulerende complex (ISCOM) dat een vaccinformatie omvat die een multimerische presentatie van antigeen en een hulpmiddel combineert.

Verdere combinaties voor gebruik volgens de uitvinding omvatten een combinatie van een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan met een CCR1-antagonist, zoals bijvoorbeeld BX-471; een bèta-adrenoceptoragonist, zoals salmeterol; een corticosteroïdeagonist, zoals fluticasonpropionaat; een LTD4-antagonist, zoals montelukast; een muscarineachtige antagonist, zoals tiotropiumbromide; een PDE4-inhibitor, zoals cilomilast of roflumilast; een COX-2-inhibitor, zoals celecoxib, valdecoxib of rofecoxib; een alfa-2-delta-ligand, zoals gabapentine of pregabaline; een TNF-receptormodulator, zoals een TNF-alfa-

10 inhibitor (bijvoorbeeld adalimumab); of een immuno-onderdrukkingsmiddel, zoals cyclosporine of een macrolide, zoals bijvoorbeeld tacrolimus.

Eveneens mede omvat binnen de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding zijn combinaties van de verbindingen met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan tezamen met één of meer additionele therapeutische middelen die de metabolische snelheid van de verbinding volgens de uitvinding verlagen, hetgeen leidt tot een verhoogde blootstelling in patiënten. Verhoging van de blootstelling op deze wijze is bekend als boosting. Dit heeft het voordeel van een verhoging van de efficiëntie volgens de uitvinding dan wel het reduceren van de vereiste dosering om dezelfde werkzaamheid als een niet-opgevoerde dosering. Het metabolisme van de verbindingen volgens de uitvinding omvat oxidatieve processen uitgevoerd met behulp van P450 (CYP450) enzymen, in het bijzonder CYP 3A4 en conjugatie door middel van UDP-glucuronosyltransferase en sulfaterende enzymen. Dus onder de middelen die gebruikt kunnen worden ter verhoging van de blootstelling van een patiënt aan een verbinding volgens de onderhavige uitvinding zijn die welke werkzaam zijn als inhibitoren van ten minste één isoform van de cytochroom P450

20 (CYP450) enzymen. De isoformen van CYP450 die met voordeel geremd kunnen worden, omvatten, maar zijn niet beperkt tot, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 en

30

CYP3A4. Geschikte middelen die gebruikt kunnen worden ter inhibitie van CYP 3A4 omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ritonavir, saquinavir of ketoconazol.

In de bovenbeschreven combinaties, de verbindingen met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat hiervan en andere therapeutische middelen kunnen worden toegediend in termen van doseringsvormen, hetzij afzonderlijk, hetzij tezamen met elkaar; en in termen van hun tijd van toediening hetzij simultaan, hetzij achterelkaar. Dus kan de toediening van één componentmiddel voorafgaande aan, tegelijkertijd met of in aansluiting op de toediening van één of meer andere componentmiddelen zijn.

Het zal begrepen worden dat alle referenties in de beschrijving ten aanzien van de behandeling omvatten curatieve, palliatieve en profylactische behandeling.

Het zal duidelijk zijn dat de uitvinding de volgende aspecten omvat:

- (i) Een verbinding met formule (I) of een tautomere vorm hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer;
- (ii) Een farmaceutische samenstelling die een verbinding met formule (I), zoals gedefinieerd in één of meer van de voorafgaande conclusies, of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer, tezamen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten, omvat;
- (iii) Een verbinding met formule (I) of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer voor gebruik als geneesmiddel;
- (iv) Een verbinding met formule (I) of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer voor de behandeling van een aandoening of ziekte-toestand, waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken is;
- (v) Toepassing van een verbinding met formule (I) of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een aandoening of ziekte-toestand, waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken is;
- (vi) Een farmaceutische samenstelling die één of meer additionele therapeutische middelen omvat;

- (vii) Een farmaceutisch product (zoals bijvoorbeeld in de vorm van een kit) omvat-
tende een verbinding met formule (I) of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch
aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer, tezamen met een additio-
neel therapeutisch actief middel, zoals een gecombineerd preparaat voor de simultane,
5 afzonderlijke of sequentiële toepassing bij de behandeling van een aandoening, waarbij
modulering van de TLR7-receptor betrokken is;
- (viii) Toepassing van een verbinding met formule (I) of een tautomeer hiervan of een
farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding of tautomeer bij de be-
reiding van een geneesmiddel voor gebruik in combinatie met een additioneel thera-
10 peutisch actief middel voor de simultane, afzonderlijke of sequentiële toepassing bij de
behandeling van een aandoening, waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken
is;
- (ix) Een methode voor de behandeling van een aandoening of ziekte-toestand, waarbij
modulering van de TLR7-receptor betrokken is in een zoogdier, omvattende de toedie-
15 ning aan voornoemd zoogdier van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een
verbinding met formule (I), een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar
zout of solvaat van de verbinding of tautomeer;
- (x) Een werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule (I) of een
tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de verbinding
20 of tautomeer;
- (xi) Bepaalde nieuwe tussenproducten die in de beschrijving beschreven zijn.

De uitvinding wordt geïllustreerd aan de hand van de volgende niet-beper-
kende voorbeelden, waarbij de volgende afkortingen en definities worden gebruikt:

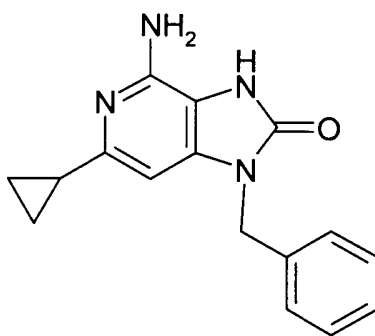
25

Arbocel®	een filtreermiddel afkomstig van J. Rettenmaier & Sohne, Duitsland
APCI ⁺	atmosferische druk chemische ionisatie (positieve scan)
Bn	benzyl
30 br	breed
d	doublet
dd	doublet of doubletten
DMSO	dimethylsulfoxide

	ELSD	evaporative light scattering detection (verdamping lichtstrooiing detectie)
	ES ⁺	elektrospray-ionisatie positieve scan
	ESI	elektrospray-ionisatie (positieve of negatieve scan)
5	eq	equivalent
	HRMS	hoge-resolutiemassaspectroscopie
	¹ H-NMR	proton-kernmagnetische resonantiespectroscopie
	LC-MS	vloeistofchromatografie - massaspectrometrie
	LRMS	lage-resolutiemassaspectroscopie
10	m	multiplet
	m/z	massaspectrumpiek
	Reacti-Vial™	reactiefles verkrijgbaar van Fisher Scientific, USA
	q	kwartet
	s	singulet
15	t	triplet
	□	chemische shift
	*	geeft het aanhechtingspunt aan

Voorbeeld 1

20 4-Amino-1-benzyl-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



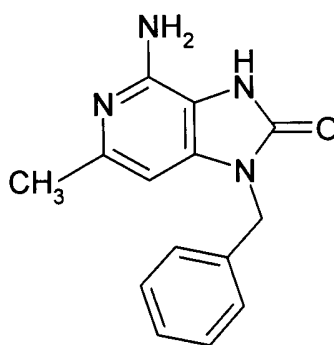
25 4-Allylamino-1-benzyl-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (70 mg, 0,2 mmol) werd opgelost in ethanol (2 ml) en 10% Pd-C (70 mg, gew/gew) werden toegevoegd, gevolgd door het druppelsgewijs toevoegen van BF₃·OEt₂ (27 □l, 0,2 mmol). Het mengsel werd onder terugvloeikoeling onder stikstof gedurende een nacht verhit. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en het

werd door Arbocel gefiltreerd, waarbij met vers EtOH gespoeld werd en het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, waarbij een ongezuiverd materiaal werd verkregen (150 mg). Kolomchromatografie door silica onder elutie met 98:2 → 95:5 DCM:MeOH leverde de in de titel genoemde verbinding (17 mg) als een beige vaste stof.

5

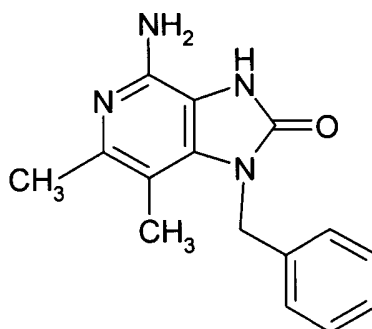
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) $\square$ 7,35-7,27 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 2H);

HRMS voor $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ berekend 281,1397, gevonden 281,1395.

10 Voorbeeld 24-Amino-1-benzyl-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

15 1-Benzyl-4-dibenzylamino-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (34 mg, 0,08 mmol) werd gesuspenderd in ethanol (5 ml) en werd op 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (7 mg) bij kamertemperatuur onder een druk van 60 psi gedurende 6 uur gehydroge-neerd. Het reactiemengsel werd door een korte plug van Arbocel gefiltreerd en het fil-traat werd vervolgens in vacuo tot een ondoorzichtige gom afgedampt. De gom werd in
20 methanol opgelost en werd op silicagel vooraf geabsorbeerd en werd vervolgens door middel van kolomchromatografie gezuiverd onder elutie met 5% methanol in EtOAc. Geschikte fracties werden gecombineerd en in vacuo afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (7 mg).

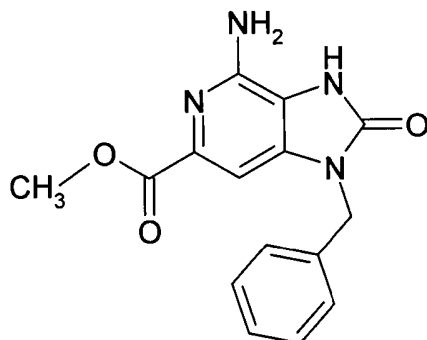
25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) $\square$ 2,31 (s, 3H), 5,01, (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), LRMS (ES^+) m/z 255 (MH^+).

Voorbeeld 31-Benzyl-4-amino-6,7-dimethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

1-Benzyl-4-diallylamino-6,7-dimethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (358 mg, 1 mmol) werd opgenomen in water (10 ml) en acetonitril (25 ml) en RhCl(PPh₃)₃ (286 mg, 0,3 mmol) werd in één portie toegevoegd en het mengsel werd gedurende 16 uur onder terugvloeiëkoeling verhit. Men liet het mengsel tot kamertempe-
 10 ratuur afkoelen en het werd vervolgens in vacuo geconcentreerd en het residu werd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van een gradiënt van 95:5 → 85:15 DCM:MeOH gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtbruine vaste stof werd verkregen (77 mg, 29%).

15 ¹H-NMR (DMSO) □ 1,98 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,03-7,31 (m, 5H), 10,38 (s, 1H).
 LRMS (ES⁺) m/z 269 [MH]⁺

Voorbeeld 44-Amino-1-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuur-methylester

5

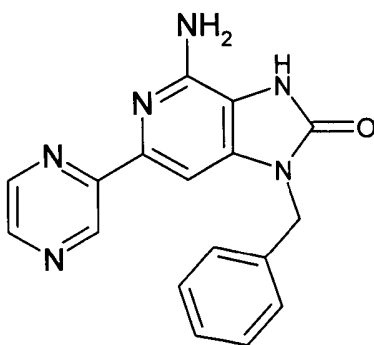
1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuurmethylester (0,02 g) werd opgenomen in zwavelzuur (2 ml) en werd snel gedurende 15 min geroerd. Het reactiemengsel werd tot 0°C gekoeld en water werd
 10 toegevoegd hetgeen resulteerde in een precipitaat dat gefiltreerd en in vacuo gedroogd werd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (10 mg) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d6-DMSO, 400 MHz) □ 3,75 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,20-7,50 (m, 6H), 10,20
 15 (s, 1H).

LRMS (ES⁺) m/z 299 [MH]⁺

Voorbeeld 54-Amino-1-benzyl-6-pyrazine-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

20

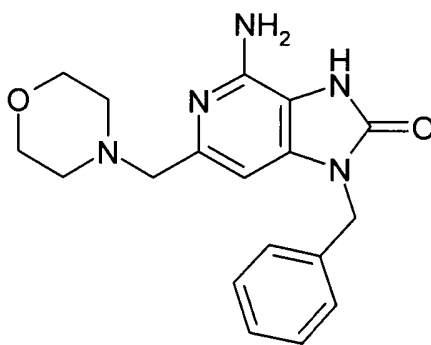


N-2,N-4-dibenzyl-6-pyrazine-2-ylpyridine-2,3,4-triamine (100 mg/0,261 mmol) werd opgelost in DMF (b ml) en CDI (95,3 mg/0,523 mmol) werd toegevoegd, op 60°C gedurende 5 uur verhit en vervolgens in vacuo geconcentreerd. Het reactiemengsel werd vervolgens in geconcentreerd zwavelzuur (3 ml) opgelost en bij kamertemperatuur gedurende 30 min geroerd. IJs werd vervolgens toegevoegd aan het reactiemengsel en het reactiemengsel werd geblust door hierop K₂CO₃ (8 g) in water (5 ml) te gieten. Het mengsel werd vervolgens met EtOAc geëxtraheerd, op natriumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd door middel van kolomchromatografie gezuiverd. Meer in het bijzonder werd EtOAc en vervolgens 95:5 EtOAc:MeOH toegepast voor de scheiding van de twee regio-isomeren, waarbij de in de titel genoemde verbinding (15 mg) als een lichtoranje vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) □ 5,10 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

Voorbeeld 6

4-Amino-1-benzyl-6-morfoline-4-ylmethyl-1,3-dihydroimidazol[4,5-c]pyridine-2-on



20

N-2,N-4-dibenzyl-6-morfoline-4-ylmethylpyridine-2,3,4-triamine (240 mg, 0,59 mmol) werd opgelost in 20 ml dichloormethaan en vervolgens werd 1,1'-carbonyldiimidazol toegevoegd (91 mg, 1,77 mmol) en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 48 uur geroerd. 20 ml water werd toegevoegd en de organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromato-

25

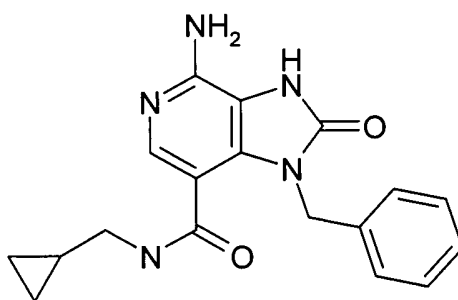
grafie op silicagel gebruikmakend van 4% methanol in dichloormethaan, waarbij 140 mg van een mengsel van twee isomeren werd verkregen. 60 mg van dit mengsel van de twee isomeren werd opgelost in 2 ml geconcentreerd zwavelzuur en werd op kamertemperatuur gedurende 30 min geroerd. Water (5 ml) werd zorgvuldig toegevoegd, gevolgd door kaliumcarbonaat (5,2 g tot pH ~7). Het mengsel werd met ethylacetaat geëxtraheerd, de organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 1% ammoniumhydroxide en 10% methanol in dichloormethaan, waarbij 10 mg van de in de titel genoemde verbinding en 6 mg van het andere isomeer werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 7,38-7,2 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 5,05 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,4 (s, 2H), 2,4 (m, 4H).

LRMS (ES^+) m/z 340 $[\text{MH}]^+$

Voorbeeld 7

4-Amino-1-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carbonzuur-cyclopropylmethylamide



20

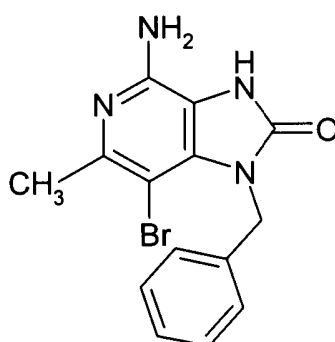
1-Benzyl-4-dibenzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carbonzuurcyclopropylmethylamide (10 mg, 0,02 mmol) werd opgelost in 1 ml geconcentreerd zwavelzuur en het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 30 min geroerd. Na voltooiing werd het mengsel verdund met 5 ml water en kaliumcarbonaat werd portiegewijs tot pH ~12 toegevoegd. Het mengsel werd vervolgens met ethylacetaat (2x50 ml) geëxtraheerd. De organische lagen werden gecombineerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt. Het residu werd

gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 20% methanol in ethylacetaat, waarbij 1 mg van de in de titel genoemde verbinding werd verkregen.

5 LRMS (ES^+) m/z 338 $[\text{MH}]^+$

Voorbeeld 8

4-Amino-1-benzyl-7-broom-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



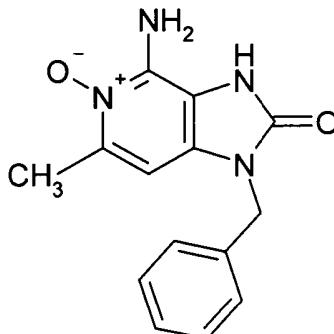
10

4-Amino-1-benzyl-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (20 mg, 0,08 mmol) werd gesuspenderd in 5 ml azijnzuur en vervolgens werd natriumacetaat (5 mg, 0,08 mmol) toegevoegd, gevolgd door broom (4 μl , 0,08 mmol) dat
 15 druppelsgewijs toegevoegd werd. Het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 30 min geroerd. Het mengsel werd met water (50 ml) verdund en werd met ethylacetaat (50 ml) geëxtraheerd. De organische laag werd gescheiden, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt. Het residu werd gezuiverd door
 20 middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% methanol in ethylacetaat, waarbij 15 mg van de in de titel genoemde verbinding als een bruine vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 DMSO) δ : 7,40-7,10 (m, 5H), 6,85 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

LRMS (ES^+) m/z 333, 335 $[\text{MH}]^+$

25

Voorbeeld 94-Amino-1-benzyl-6-methyl-5-oxy-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

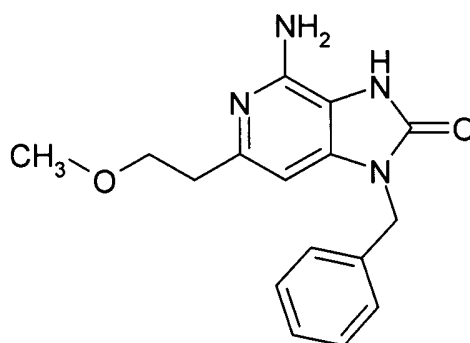
4-Amino-1-benzyl-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (20 mg, 0,08 mmol) werd opgelost in 10 ml dichloormethaan en vervolgens werd 3-chloorperoxybenzoëzuur (15 mg, 0,09 mmol) toegevoegd en het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 2 uur geroerd. Het mengsel werd met water gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 5 mg van de in de titel genoemde verbinding werd verkregen.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,40-7,20 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

LRMS (ES^+) m/z 271 $[\text{MH}]^+$

15

Voorbeeld 104-Amino-1-benzyl-6-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

20

1-Benzyl-4-benzylamino-6-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (32 mg, 0,082 mmol) werd geroerd in geconcentreerd zwavelzuur (2 ml) gedurende 30 min. Water (5 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd druppels-
 5 gewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van verzadigd NaHCO₃, teneinde een basische pH te bereiken. Het waterige mengsel werd met 2xEtOAc geëxtraheerd en de gecombineerde organische materialen werden gedroogd en geconcentreerd, waarbij een gele vaste stof werd verkregen. Het mengsel van isomeren werd door middel van kolomchromatografie op silicagel gescheiden, onder elutie met DCM:MeOH, 97:3 met een toenemende gradiënt tot DCM:MeOH:NH₃ 95:5:0,5, waarbij de in de titel ge-
 10 noemde verbinding als een lichtgele vaste stof werd verkregen (3,1 mg, 13%).

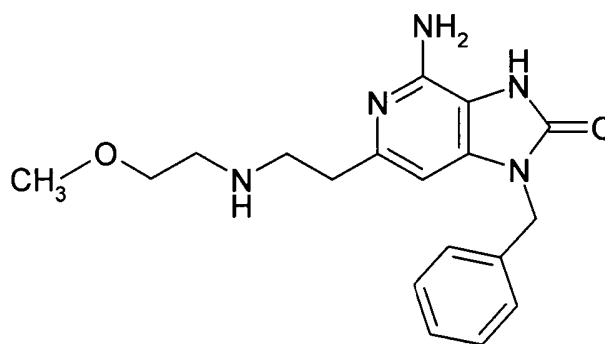
¹H-NMR (MeOD) □ 2,82-2,85 (t, 2H), 3,66-3,69 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 299 [MH]⁺

15

Voorbeeld 11

4-Amino-1-benzyl-6-[2-(2-methoxyethylamino)ethyl]-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



20

[2-(1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-yl)ethyl](2-methoxyethyl)carbaminezuurtert-butylester (64 mg, 0,12 mmol) werd in geconcentreerd zwavelzuur (2 ml) gedurende 30 min geroerd. Water (5
 25 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van verzadigd NaHCO₃ teneinde een basische pH te bereiken. Het waterige mengsel werd 2maal met EtOAc geëxtraheerd en de gecombineerde organische fasen

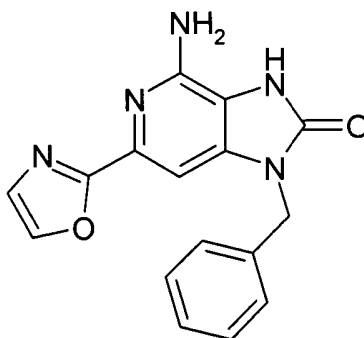
werden gedroogd en geconcentreerd, waarbij een gele vaste stof werd verkregen. Het mengsel van isomeren werd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met DCM:MeOH, 98:2 met een toenemende gradiënt tot DCM:MeOH:NH₃ 90:10:1 gescheiden, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof
5 werd verkregen (4,2 mg, 11%).

¹H-NMR (MeOD) □ 2,84-2,86 (t, 2H), 3,02-3,05 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,45-3,48 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 7,20-7,34 (m, 5H);
LRMS (ES) m/z 342 [MH]⁺

10

Voorbeeld 12

4-Amino-1-benzyl-6-oxazol-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



15

CDI (821 mg, 5,06 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van N*2*,N*4*-dibenzyl-6-oxazol-2-ylpyridine-2,3,4-triamine (940 mg, 2,53 mmol) in THF (15 ml). De oplossing werd bij 60°C gedurende 18 uur onder stikstof verhit. men liet het reactiemengsel afkoelen en het werd vervolgens in vacuo geconcentreerd. Het
20 onzuivere mengsel werd vervolgens in geconcentreerd H₂SO₄ (15 ml) geconcentreerd en gedurende 30 min bij kamertemperatuur met rust gelaten. De donkerbruine oplossing werd druppelsgewijs aan fijngemalen ijs toegevoegd. De pH werd op ~9 ingesteld door middel van toevoeging van een verzadigde waterige oplossing van K₂CO₃, waarna het mengsel werd gefiltreerd. De vaste stof werd met EtOAc (200 ml) gewassen,
25 waarna de organische fase en de waterige filtraten werden overgebracht naar een scheitrechter. De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd met EtOAc (200 ml) opnieuw geëxtraheerd. De organische fasen werden samengevoegd, gedroogd (MgSO₄)

en tot een oranje gomachtige vaste stof afgedampt. Het onzuivere materiaal werd getrittureerd met EtOAc en toluen. De verkregen vaste stof werd gefiltreerd en gewassen met EtOAc, waardoor een gebroken witte vaste stof werd verkregen. Dit materiaal werd gezuiverd door middel van HPLC op een Phenomenex Gemini 5 μ m kolom (150 x 21,2 mmid), geëluëerd met 0,05% mierzuur (aq) en 0,05% mierzuur in MeCN bij een stroomsnelheid van 15 ml/min. De gradiënt werd isocratisch bij 5% organisch gedurende 0,6 minuten en vervolgens nam het lineair toe van 5% tot 80% organisch over een tijdperiode van 12 minuten.

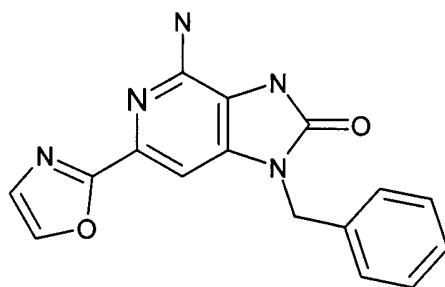
Het filtraat van het tritureren werd afgedampt, vervolgens op een kolom aangebracht op Isco Companion op een silicakolom (12 g, Redisep). Het verkregen materiaal werd vervolgens met EtOAc:MeOH verdund, waarbij de gradiënt lineair verhoogd werd van 95:5 tot 98:2 over 8 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt tot een oranje gomachtige vaste stof. Dit materiaal werd gezuiverd door middel van HPLC, zoals hierboven. De gewenste fracties van beide HPLC-kolommen werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (26 mg, 3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 5,07 (s, 2H), 7,17-7,36 (m, 7H), 7,92 (s, 1H)

LCMS $R_t = 2,15$ m/z 308 $[\text{MH}]^+$

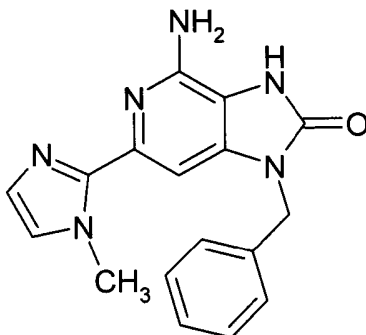
Een alternatieve wijze voor het verkrijgen van voorbeeld 12 wordt hieronder beschreven.

4-Amino-1-benzyl-6-oxazol-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



Butyllithiumoplossing in hexaan (1,6 M, 183 μ l, 0,29 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van oxazol (16 μ l, 0,24 mmol) in THF (1 ml) bij -78°C onder stikstof. De oplossing werd bij -78°C gedurende 10 min geroerd en vervolgens werd een oplossing van zinkchloride (100 mg, 0,73 mmol) in THF (1 ml) 5 druppelsgewijs toegevoegd. De oplossing werd bij -78°C gedurende 15 min geroerd en men liet deze tot kamertemperatuur opwarmen. De oplossing werd vervolgens toegevoegd via een spuit aan een vooraf dichtgesmolten met stikstof gespoeld microgolf-flesje (Biotage, 0,5-2,0 ml) dat 4-amino-1-benzyl-6-broom-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (13 mg, 0,04 mmol) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (12 mg, 10 0,02 mmol) bevatte. Het flesje werd onder microgolfbestraling (Biotage, Initiator 8) gedurende 15 min bij 110°C verhit. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen ethylacetaat (20 ml) en verzadigd $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (10 ml). Het mengsel werd door Celite gefiltreerd, waarbij grondig gewassen werd met ethylacetaat (20 ml). De lagen werden gescheiden en de organische fasen werden met water (10 ml) en met pekkel (10 ml) gewassen, op 15 MgSO_4 gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde materiaal werd verkregen. Het monster werd opgelost in een mengsel van acetonitril:water:DMSO (2:1:1) en werd gezuiverd door middel van preparatieve HPLC (FractionLynx), waarbij de in de titel genoemde verbinding (2 mg) als een witte vaste stof werd verkregen.

20 ^1NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,60 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,01 (br s, 2H), 5,04 (s, 2H);
LRMS (APCI en ES) m/z 308 $[\text{MH}]^+$.

Voorbeeld 134-Amino-1-benzyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

CDI (184 mg, 1,13 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het N²*,N⁴*-dibenzyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)pyridine-2,3,4-triamine (218 mg, 0,567 mmol) in DMF (3 ml) in een ReactiVial. Het flesje werd met stikstof gespoeld en werd vervolgens dichtgesmolten en verhit in een aluminium blok bij 60°C (blokt temperatuur). De donkerbruine oplossing liet men onder roeren bij deze temperatuur gedurende 16 uur staan. De oplossing werd onder hoog vacuüm geconcentreerd en werd vervolgens in geconcentreerd zwavelzuur (5 ml) opgelost. De bruine oplossing werd geroerd op kamertemperatuur gedurende 30 min en werd vervolgens op fijngemalen ijs (~20 ml)

15 gegoten. Een verzadigde waterige oplossing van kaliumcarbonaat werd druppelsgewijs toegevoegd totdat een pH ~8 was bereikt. De waterige oplossing werd van de vaste stof die precipiteerde tijdens neutralisatie gedecanteerd en werd vervolgens met behulp van EtOAc (2x50 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en tot een gele vaste stof (106 mg) afgedampt.

20 Een monster (58 mg) verkregen door HPLC op een Phenomenex Gemini 5 µm kolom (150 x 21,2 mmid) werd geëluëerd met 0,05% DEA (aq) en 0,05% DEA in MeCN bij een stroomsnelheid van 18 ml/min. De gradiënt was isocratisch bij 5% organisch gedurende 0,6 min en werd vervolgens lineair verhoogd van 5 tot 100% organisch over een periode van 15 min. De gewenste fracties werden gecombineerd en ver-

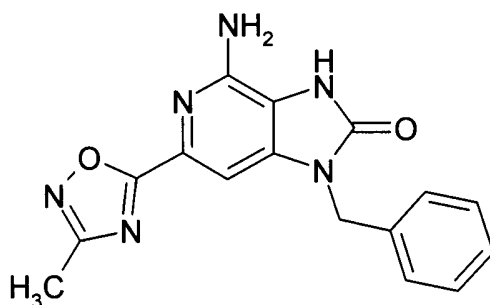
25 damppt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof (10 mg, 6%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) $\square$ 3,94 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,16-7,38 (m, 5H).

LRMS (ES^+) m/z 321 $[\text{MH}]^+$

5 Voorbeeld 14

4-Amino-1-benzyl-6-(3-methyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



10

1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuur (1-hydroxyiminoethyl)amide werd in tolueen gesuspenderd en in een microgolflesje (Biotage, 0,5-2,0 ml) dichtgesmolten. Het flesje werd dichtgesmolten en onder microgolfbestraling verhit (Biotage Initiator 8) gedurende 15 min bij 150°C. Het monster werd in een microgolfoven verhit gedurende nog 30 min bij 150°C en werd wederom gedurende nog 30 min bij 150°C verhit. Het mengsel werd afgedampt en vervolgens verdeeld tussen EtOAc (10 ml) en water (5 ml). De waterige fase werd nog tweemaal geëxtraheerd met EtOAc (2x10 ml) en vervolgens werd de gecombineerde organische fase gedroogd (MgSO_4) en afgedampt. Het residu werd in acetonitril (2 ml) gesuspenderd en het mengsel werd in een microgolflesje dichtgesmolten en vervolgens onder microgolfbestraling gedurende 30 min bij 170°C en vervolgens bij 190°C gedurende nog 30 min verhit. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd en werd vervolgens in geconcentreerd zwavelzuur (2 ml) opgelost. Men liet de oplossing roeren gedurende 30 min en deze werd vervolgens op fijnemaakt ijs gegoten. Een verzadigde waterige oplossing van K_2CO_3 werd druppelsgewijs toegevoegd totdat een pH van ~ 8 was bereikt. De waterige fase werd van de vaste stof gedecanteerd in een scheidrecther en werd vervolgens geëxtraheerd met EtOAc (3x15 ml). De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt. Het

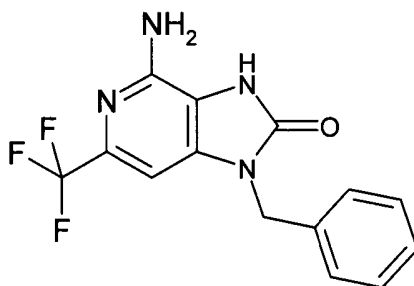
mengsel van isomeren werd gezuiverd door middel van HPLC op een Luna 10 micron C18(2) kolom (150x21,2 mmid). Het mengsel werd geëluëerd met 0,1% mierzuur (aq) en 0,1% mierzuur in MeCN bij een stroomsnelheid van 25 ml/min. De gradiënt was isocratisch bij 5% organisch gedurende 0,6 min en werd vervolgens lineair verhoogd van 5 tot 90% organisch over een periode van 8,50 min. De gewenste fracties werden afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding werd verkregen in de vorm van een witte vaste stof (0,5 mg, 1%).

LCMS $R_t = 2,46$ m/z 323 $[MH]^+$

10

Voorbeeld 15

4-Amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



15

1-Benzyl-4-benzylamino-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (2,63 g, 6,60 mmol) werd in CH_2SO_4 (50 ml) opgelost en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 30 min geroerd. Het reactiemengsel werd tot 0°C gekoeld en ijs werd toegevoegd. K_2CO_3 (150 g) werd in water (700 ml) opgelost en het reactiemengsel werd druppelsgewijs toegevoegd. De waterige fase werd met EtOAc (6x500 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden met pekkel (200 ml) gewassen, op $MgSO_4$ gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,20 g) als een witte vaste stof werd verkregen.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10,77 (br s, 1H), 7,36-7,25 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,20 (br s, 2H), 5,04 (s, 2H);

LRMS (APCI en ES) m/z 309 $[MH]^+$, 307 $[MH]^-$.

Gevonden C.54,55 H.3,60 N.18.17%

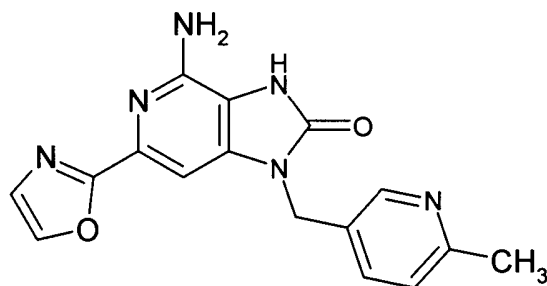
$C_{14}H_{11}F_3N_4O$ vereist % C.54,36 H.3,61 N.17,86

Een alternatieve synthese van Voorbeeld 15 wordt hieronder beschreven;

- 5 Ethyl[2,3-diamino-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat (35 g, 99 mmol) werd opgelost in ijsazijn (300 ml) bij kamertemperatuur. Men filtreerde ter verwijdering van mogelijk onoplosbaar materiaal en vervolgens werd het lichtgele filtraat onder roeren tot 80°C verhit. Binnen 10 minuten begon de vorming van een wit precipitaat. De verhitting werd gedurende totaal 40 min voortgezet. Het reactiemengsel
 10 liet men tot omgevingstemperatuur afkoelen en het precipitaat werd door filtratie verzameld, met azijnzuur gewassen en in vacuo gedroogd bij 50°C gedurende 3 uur, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (26,4 g, 86% opbrengst).

15 Voorbeeld 16

4-Amino-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-oxazol-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



20

- CDI (272 mg) werd toegevoegd aan een oplossing van N2,N2-dibenzyl-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-oxazol-2-ylpyridine-2,3,4-triamine (400 mg) in THF (10 ml). De oplossing werd geroerd onder stikstof bij 60°C gedurende 5 uur. Een verdere 3 equivalenten van CDI (408 mg) werden toegevoegd en het reactiemengsel werd
 25 onder terugvloeiokoeling gedurende 16 uur verhit. Het reactiemengsel liet men afkoelen en het werd vervolgens in vacuo geconcentreerd. Het ongezuiverde mengsel werd vervolgens opgelost in geconcentreerd H_2SO_4 (5 ml) en men liet het gedurende 30 min bij kamertemperatuur staan. De donkerbruine oplossing werd druppelsgewijs op fijnge- maakt ijs toegevoegd. De pH werd tot ~8 ingesteld door toevoeging van een verzadigde

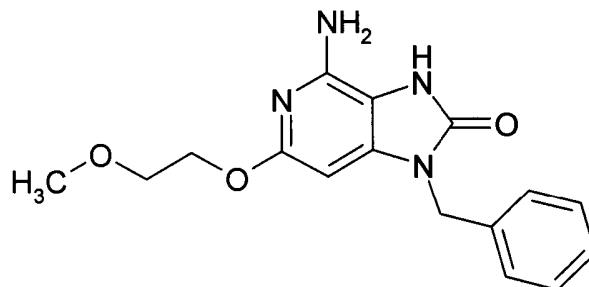
oplossing van K_2CO_3 , en het mengsel werd vervolgens gefiltreerd. De verkregen vaste stof werd met EtOAc (50 ml) gewassen en vervolgens werden de organische en waterige filtraten overgebracht naar een scheitrechter. De lagen werden gescheiden en de waterige fase werd opnieuw met EtOAc (50 ml) geëxtraheerd. De organische fasen werden gecombineerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt, waarbij een gomachtige vaste stof werd verkregen. Deze werd met Et_2O getritureerd en de vaste stof werd door filtratie verzameld en met Et_2O gewassen, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gebroken witte vaste stof werd verkregen (30 mg).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,45 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,42 (d, 1H).

LCMS $R_t = 2,29$ m/z 323 $[MH]^+$

Voorbeeld 17

4-Amino-1-benzyl-6-(2-methoxyethoxy)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



[2-Amino-6-(2-methoxyethoxy)-3-nitropyridine-4-

yl]benzylcarbaminezuurethylester (118 mg) werd in ethanol (5 ml) opgelost en 10% Pd op koolstof (15 mg) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd onder waterstofatmosfeer (50 psi) gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens door een Celite-pad gefiltreerd en afgedampt. Het ongezuiverde materiaal werd in ijsazijn (2 ml) opgelost en overgebracht naar een microgolfflesje (Biotage, 0,5-2,0 ml). Het flesje werd dichtgesmolten en onder microgolfbestraling bij 100°C gedurende 5 min verhit. Het verkregen bruine mengsel werd afgedampt en vervolgens werd de vaste stof op silica gebracht en op een kolom aangebracht, Isco Companion, gevuld met silica (4 g, Redisep) en men elueerde met EtOAc:heptaan, waarbij de gradiënt line-

air verhoogd werd van 60:40 tot 100% EtOAc over 8 kolomvolumina (CV's) en vervolgens isocratisch bij 100% EtOAc voor 8 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof (50 mg) werd verkregen.

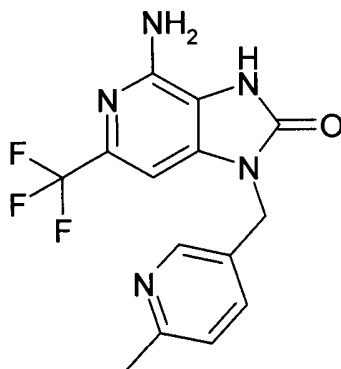
5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 3,35 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H).

LCMS $R_t = 2,13$ m/z 315 $[\text{MH}]^+$

10 Voorbeeld 18

4-Amino-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on



15

(2-Amino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (27 mg, 0,07 mmol) werd in ijsazijn (5 ml) geroerd en de oplossing werd bij omgevingstemperatuur, 40 psi waterstof, bij aanwezigheid van 10% Pd/C (5,4 mg, 20 gew.%) gedurende 4 uur geroerd. De suspensie werd gefiltreerd door een Arbocel-pad, deze werd met 2x3 ml AcOH gewassen en het filtraat werd in vacuo geconcentreerd. Acetonitril (5 ml) werd aan het residu toegevoegd en het materiaal werd getritureerd. De verkregen vaste stof werd door filtratie verwijderd en in vacuo gedroogd, waarbij 10,6 mg van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

25

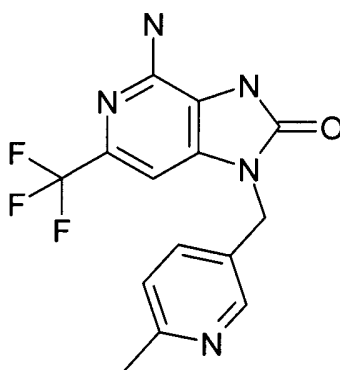
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,45 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,20 (bs, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,40 (s, 3H);

LRMS (APCI) m/z 324 $[\text{MH}]^+$

5 Een alternatieve wijze ter verkrijging van voorbeeld 18 is hieronder beschreven.

4-Amino-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo(4,5-c)pyridine-2-on

10

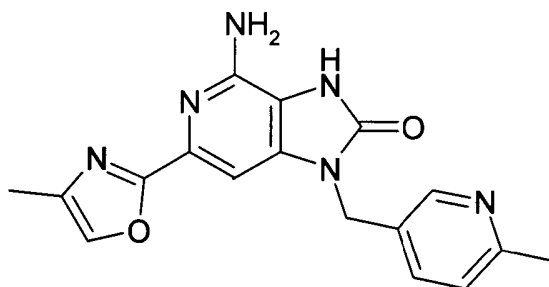


4-Benzylamino-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo(4,5-c)pyridine-2-on (30 mg, 0,07 mmol) werd opgelost in 1 ml gecon-
 15 centreerd zwavelzuur en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het mengsel werd in water (100 ml) gegoten en kaliumcarbonaat werd portiegewijs toegevoegd totdat de pH ongeveer basisch werd. Het mengsel werd vervolgens met ethylacetaat (100 ml) geëxtraheerd. De organische laag werd gescheiden, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij
 20 16 mg van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,45 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,20-7,18 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,20 (bs, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,40 (s, 3H);

LRMS (APCI) m/z 324 $[\text{MH}]^+$

25

Voorbeeld 194-Amino-6-(4-methyloxazol-2-yl)-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-1,3-dihydroimi-
dazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

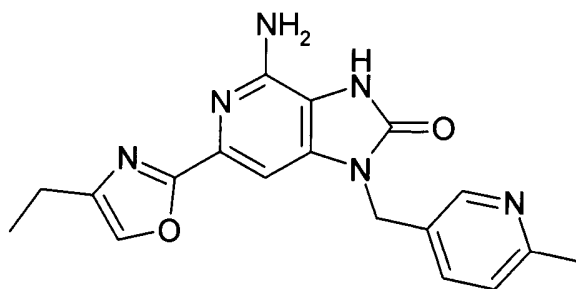
Een mengsel van Raney-nikkel (5 mg) en [2-amino-6-(4-methyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (69 mg) in azijnzuur (3 ml) werd onder een stikstofatmosfeer (80 psi) gedurende 1 uur ge-
 10 roerd. Arbocel werd aan de bovenzijde van een sulfonzuurkationuitwisselend patroon (Bakerbond, 1 g) toegevoegd en het reactiemengsel werd aan de bovenzijde opgebracht en men voerde het filtreren uit. De katalysator en Arbocel werden met een spatula ver-
 wijderd en vervolgens werd het patroon met methanol (5 ml) gewassen ter verwijdering
 van verontreinigingen. Het product werd uit het patroon losgemaakt door elutie met
 15 methanolisch ammonia (2 M, 2x5 ml). De ongezuiverde oplossing werd afgedampt en
 vervolgens met IPA (3 ml) toegevoegd, waardoor de vaste stof precipiteerde, deze werd
 verzameld door filtratie en met IPA gewassen. De gebroken witte vaste stof die ver-
 kregen werd, werd onder hoog vacuüm gedroogd, waarbij de in de titel genoemde ver-
 binding (16 mg) werd verkregen.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,13 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,21 (d, $J=7,90$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=7,90, 2,44$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,44$ Hz, 1H), 10,68 (br. s., 1H),

LRMS (ESI) m/z 337 $[\text{MH}]^+$, 335 $[\text{MH}]^-$

25

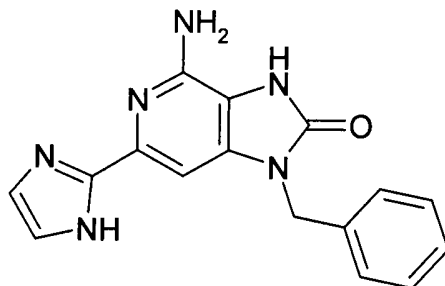
Voorbeeld 204-Amino-6-(4-ethyloxazol-2-yl)-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

[2-Amino-6-(4-ethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (74 mg) werd in azijnzuur (2 ml) opgelost en zinkpoeder (113 mg, Aldrich, 99%) werd aan het reactiemengsel toegevoegd. Het mengsel werd bij kamertemperatuur onder stikstof gedurende 16 uur geroerd. Het reactiemengsel werd rechtstreeks gefiltreerd op een kationuitwisselend patroon (Bakerbond SCX, aan sulfonzuur gebonden fase, 1 g). Het SCX-patroon werd met methanol (2x4 ml) ter verwijdering van verontreinigingen gewassen en het product werd vervolgens losgemaakt met ammonia in methanol (2 M, 4 ml). De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt tot een gebroken witte vaste stof die met isopropanol getritureerd werd, gefiltreerd werd en vervolgens met isopropanol gewassen werd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (32 mg) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (t, J=7,42 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44-2,56 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,19 (d, J=8,02 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,02, 2,34 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,34 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), LCMS R_t = 1,73 m/z 351 [MH]⁺

20

Voorbeeld 214-Amino-1-benzyl-6-(1H-imidazol-2-yl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

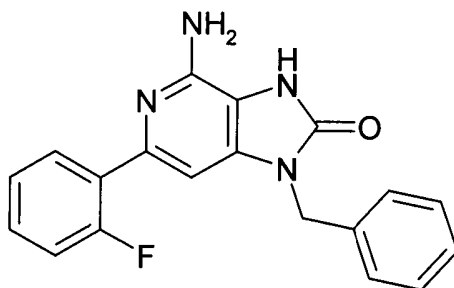
5

De in de titel genoemde verbinding werd volgens de methode van voorbeeld 20 onder toepassing van {2-amino-3-nitro-6-[1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine-4-yl}benzylcarbaminezuurethylester (174 mg) en Raney-nikkel (5 mg) in azijnzuur (3 ml) bereid. Dit leverde oorspronkelijk de SEM-beschermde imidazolverbinding. Waterstofchloride in dioxaan (4 M, 1 ml) werd vervolgens druppelsgewijs toegevoegd en de oplossing werd bij kamertemperatuur gedurende 24 uur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens overgebracht naar een microgolfflesje (Biotage, 2-5 ml) en werd verhit onder een microgolfbestraling gedurende 10 min bij 110°C (Biotage, Initiator 8). Het reactiemengsel werd afgedampt en vervolgens in methanol opnieuw opgelost en de oplossing werd opgebracht op een kationuitwisselend patroon (Bakerbond, aan sulfonzuur gebonden fase, 1 g). Het patroon werd met methanol (2x5 ml) gewassen ter verwijdering van verontreinigingen en vervolgens werd het product losgemaakt door elutie met ammonia in methanol (2 M, 5 ml). De gewenste fracties werden gecombineerd en tot een bruine vaste stof afgedampt.

Deze werd getritureerd met isopropanol en de vaste stof werd door filtratie verzameld en vervolgens gewassen met nog meer isopropanol, waarbij de in de titel genoemde verbinding (28 mg) als een lichtbruine vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,02 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 10,53 (s, 1H), 11,99 (s, 1H),
 LCMS R_t = 1,52 m/z 307 [MH]⁺

25

Voorbeeld 224-Amino-1-benzyl-6-(2-fluorfenyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

5

[2-Amino-6-(2-fluorfenyl)-3-nitropyridine-4-

yl]benzylcarbaminezuurethylester (31 mg) werd in azijnzuur (1 ml) opgelost. Zinkpoeder (Aldrich, 99%, 20 mg) werd toegevoegd en het mengsel werd bij kamertemperatuur onder stikstof gedurende 2 uur geroerd. Een verdere hoeveelheid zinkpoeder (30 mg) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende nog 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd met methanol (2 ml) verdund en werd rechtstreeks gefiltreerd op een kationuitwisselend patroon (Bakerbond SCX, aan sulfonzuur gebonden fase 1 g). Het SCX-patroon werd met methanol (2x5 ml) ter verwijdering van verontreinigingen gewassen en het product werd losgemaakt met behulp van ammonia in methanol (2 M, 5 ml). De

gewenste fractie werd afgedampt tot een lichtbruine vaste stof. Deze werd met ethylacetaat getritureerd en vervolgens gefiltreerd en met meer ethylacetaat gewassen, waarbij de in de titel genoemde verbinding (8 mg) als een lichtpurperen vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,99 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,87 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,81 (td, J=8,01, 1,95 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H),

LCMS R_t = 2,21 m/z 335 [MH]⁺

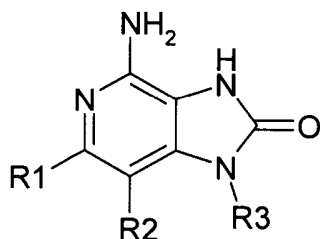
25

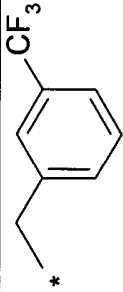
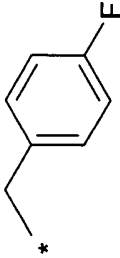
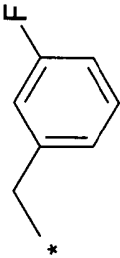
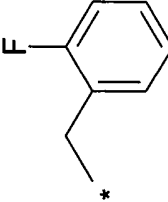
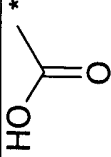
De volgende voorbeelden 23-119 kunnen worden bereid of waren bereid op een wijze die analoog is aan voorbeelden 1-22 uitgaande van analoge tussenproducten beschreven binnen het Bereidingshoofdstuk onder toepassing van analoge chemie.

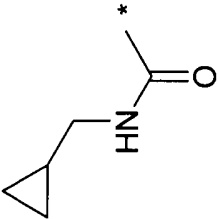
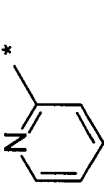
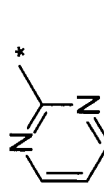
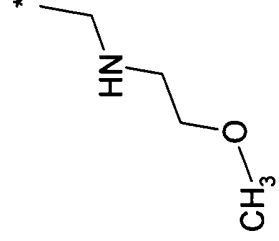
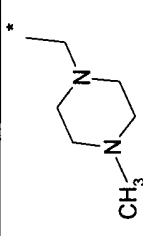
Voorbeelden 23-28 werden volgens de methode van voorbeeld 1 bereid, voorbeelden 54-60, 65-72 en 107-110 werden alle bereid volgens de in de voorbeelden 15 en 18 beschreven methoden; voorbeelden 31 en 61 werden bereid volgens de in voorbeeld 3 beschreven methode; voorbeelden 42-49, 83-95 en 101-102 werden alle
 5 bereid volgens de in voorbeeld 17 beschreven methode; voorbeelden 73-78, 96-99, 103-106 en 111-112 werden alle bereid volgens de in voorbeeld 19 beschreven methode; voorbeelden 79-81 werden bereid volgens de in voorbeeld 22 beschreven methode; voorbeelden 34-35 en 40 werden bereid volgens de in voorbeeld 6 beschreven methode; voorbeelden 29-30, 36-39, 41 en 50-53 werden bereid volgens de in voor-
 10 beeld 4 beschreven methode; voorbeelden 32-33 werden bereid volgens de in voorbeeld 5 beschreven methode.

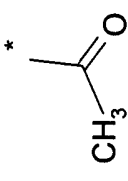
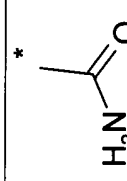
Voorbeelden 62-64 kunnen volgens de in voorbeeld 15 en 18 beschreven methode worden bereid; voorbeeld 82 kan volgens de in voorbeeld 14 beschreven methode worden bereid en voorbeeld 100 kan volgens de in voorbeeld 17 beschreven me-
 15 thode worden bereid.

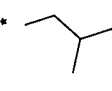
In de volgende tabel van voorbeelden geeft het sterretje het aanhechtingspunt aan.

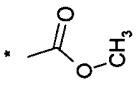
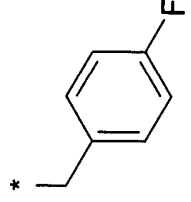
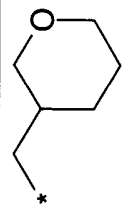
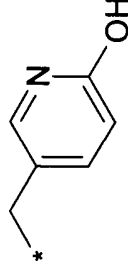
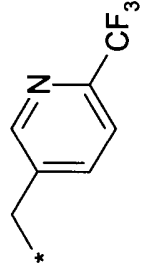
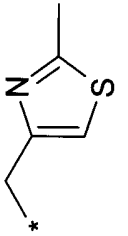


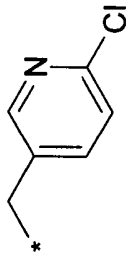
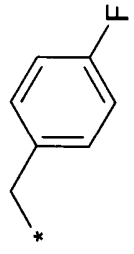
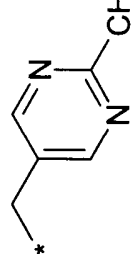
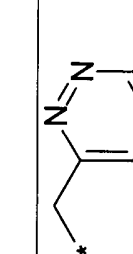
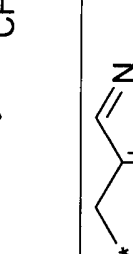
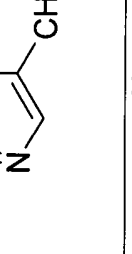
Voorb. nr.	R1	R2	R3	Data
23	n-propyl	H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 0.88 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.30 (m, 5H).
24	iso-propyl	H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 1.16-1.18 (d, 6H), 2.77-2.83 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 5H).
25	Me	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).
26	Me	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.24 (br s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). LRMS (ES) m/z 272 [MH] ⁺ .
27	Me	H		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.32 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).
28	Me	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 7.37 to 7.14 (m, 4H), 6.27 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).
29		H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO, 400MHz) δ 5.00 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H), 10.22 (s, 1H).

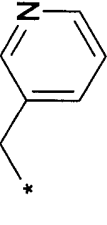
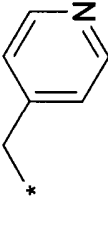
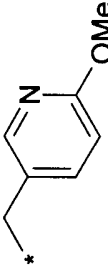
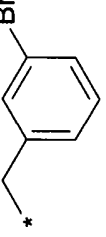
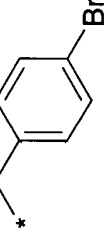
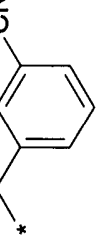
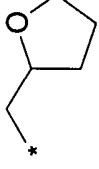
30		H	Bn	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ 0.82 (q, 2H), 0.92 (q, 2H), 1.90 (m, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.40 (t, 1H), 7.10-7.50 (m, 6H).
31	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (R ¹ + R ²)		Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ 2.00 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.32 (m, 3H).
32		H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 5.10 (s, 2H), 7.20-7.40 (mult, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.80-7.85 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.55 (d, 1H).
33		H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO) δ 5.05 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.20-7.40 (mult, 6H), 7.50 (s, 1H), 8.80 (d, 2H).
34		H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 2.82 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H).
35		H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 2.30 (s, 3H), 2.35-2.65 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.65 (s, 1H).

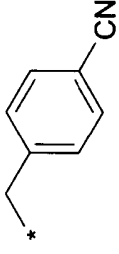
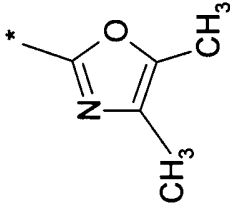
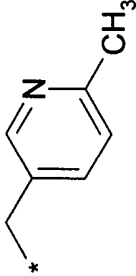
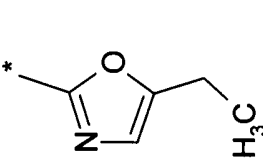
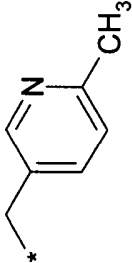
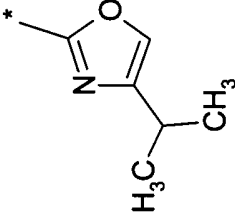
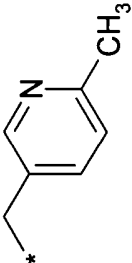
36		H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.75 (s broad, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.25 (s, 3H).
37	Et	H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.45 (q, 2H), 1.10 (t, 3H).
38	CF ₂ H	H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.65 (s broad, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 6.75-6.40 (t, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.98 (s, 2H).
39	NC	H	Bn	¹ H NMR (d6-DMSO) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 4.95 (s, 2H).
40	MeOCH ₂ -	H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 7.4-7.2 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).
41		H	Bn	¹ H NMR (d6 DMSO) δ 10.7 (s, 1H), 7.5 (s broad, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.0 (s, 2H).
42	MeO	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.67 (s, 3 H) 4.88 (s, 2 H) 5.60 (s, 2 H) 5.81 (s, 1 H) 7.21 - 7.37 (m, 5 H) 10.09 (s, 1 H), LCMS R _t = 2.06 m/z 271 [MH] ⁺
43	EtO	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (t, <i>J</i> =7.03 Hz, 3 H) 4.10 (q, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.86 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 5.78 (s, 1 H) 7.16 - 7.38 (m, 5 H) 10.07 (s, 1 H), LCMS R _t = 2.18 m/z 285 [MH] ⁺
44	PrO	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.90 (t, <i>J</i> =7.42 Hz, 3 H) 1.56 - 1.71 (m, 2 H) 4.00 (t, <i>J</i> =6.84 Hz, 2 H) 4.87 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 5.80 (s, 1 H) 7.20 - 7.37 (m, 5 H) 10.07 (s, 1 H), LCMS R _t = 2.35 m/z 299 [MH] ⁺

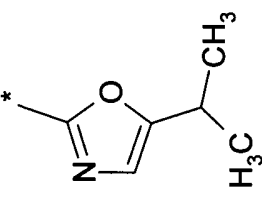
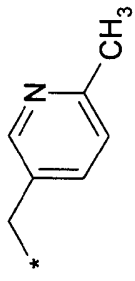
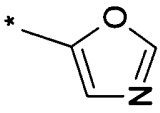
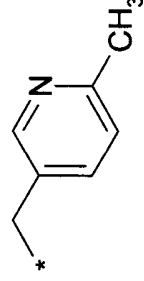
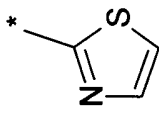
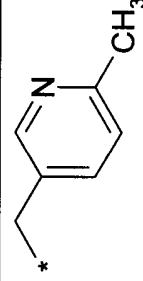
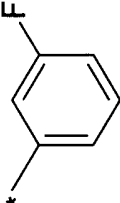
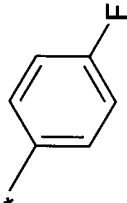
45	MeHN	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.60 (d, <i>J</i> =4.63 Hz, 3 H) 4.83 (s, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 5.41 (s, 1 H) 5.47 (q, <i>J</i> =4.63 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 9.81 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 1.59 m/z 270 [MH] ⁺
46	EtHN	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.03 (t, <i>J</i> =7.03 Hz, 3 H) 2.99 - 3.11 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.35 - 5.45 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 9.80 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 1.69 m/z 284 [MH] ⁺
47	PrHN	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, <i>J</i> =7.23 Hz, 3 H) 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 2.92 - 3.06 (m, 2 H) 4.81 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.39 - 5.46 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 9.94 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 1.79 m/z 298 [MH] ⁺
48	ButHN	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, <i>J</i> =7.42 Hz, 3 H) 1.22 - 1.35 (m, 2 H) 1.36 - 1.47 (m, 2 H) 2.96 - 3.07 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 5.35 - 5.47 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 9.79 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 1.89 m/z 312 [MH] ⁺
49	MeOCH ₂ CH ₂ NH	H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.2-3.4 (m, 5 H), 3.5 (m, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 7.20-7.35 (m, 5 H).
50	H	H	Bn	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 10.4 (s broad, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 6.45 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.9 (s, 2H).
51	Me	H		¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 0.80-0.82 (d, 6H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 3.43-3.45 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).
52	Me	H	Phenyl	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 0.45-0.55 (d, 6H), 1.40-1.55 (m, 1H), 2.05-2.10 (s, 3H), 3.15-3.20 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H)

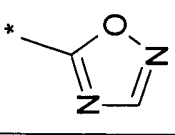
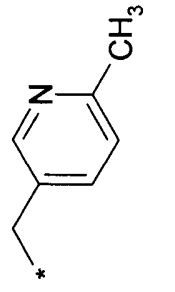
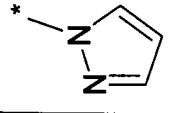
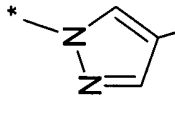
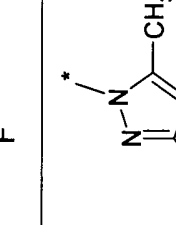
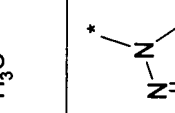
53	H		Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 8.15 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.3 (s, 3H).
54	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 5.00 (s, 2H), 6.18 (bs, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H).
55	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 3.27 (s, 3H), 3.53-3.56 (t, 2H), 3.94-3.96 (t, 2H), 6.13 (bs, 2H), 7.07 (s, 1H), 10.63 (bs, 1H).
56	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 1.20-1.98 (m, 5H), 3.14-3.35 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 4H), 6.15 (bs, 2H), 7.11 (s, 1H), 10.62 (bs, 1H).
57	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) □ 11.49 (br s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.76 (s, 2H).
58	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (DMSO): δ 8.77 (s, 1H), 7.94-7.91 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H).
59	CF ₃	H	* 	¹ H NMR (d-Acetone): δ 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.62 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

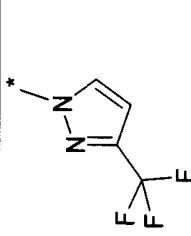
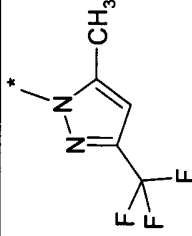
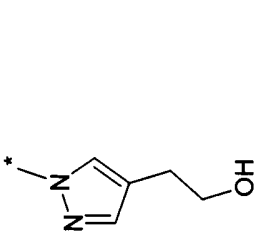
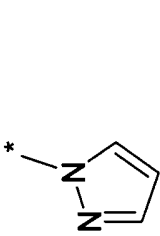
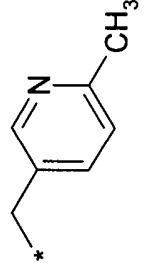
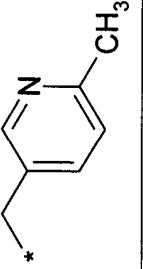
60	CF ₃	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.79 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.08 (s, 2H).
61	Me	Me		¹ H NMR (DMSO) δ 1.99 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.48 (bs, 2H), 7.10-7.17 (m, 4H), 10.49 (bs, 1H).
62	CF ₃	H		
63	CF ₃	H		
64	CF ₃	H		
65	CF ₃	H		¹ H NMR (d-Acetone): δ 8.48(s, 1H), 7.75-7.72(m, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 6.95(s, 1H), 5.64(bs, 1H), 5.16(s, 2H).

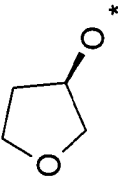
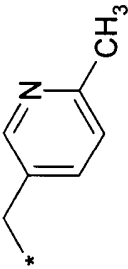
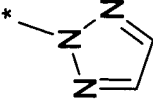
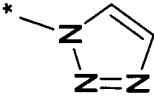
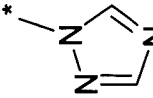
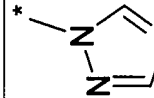
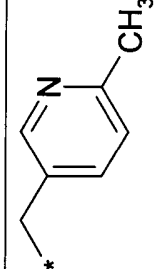
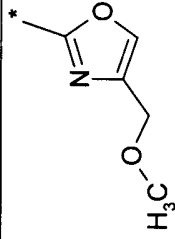
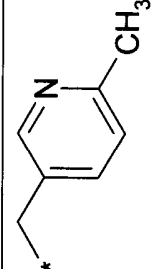
66	CF ₃	H		¹ H NMR (DMSO): δ 8.57(s, 1H), 8.47-8.46(d, 1H), 7.66-7.60(d, 1H), 7.36-7.33(qt, 1H), 7.13(s, 1H), 6.20(bs, 2H), 5.07(s, 2H).
67	CF ₃	H		¹ H NMR (DMSO): δ 8.69-8.67(d, 2H), 7.67-7.65(d, 2H), 7.04(s, 1H), 5.32(s, 2H).
68	CF ₃	H		¹ H NMR (d6-DMSO) □ 10.78 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.21 (br s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).
69	CF ₃	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.79 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 5.04 (s, 2H).
70	CF ₃	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.79 (br s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 5.02 (s, 2H).
71	CF ₃	H		RMS (ES ⁺) m/z 332 (MH ⁺). LCMS (acid-combo) : t = 2.94, ES ⁺ 334 (MH ⁺), ES ⁻ 332 (MH ⁻).
72	CF ₃	H		¹ H NMR (d4-methanol): δ 7.11(s, 1H), 4.25-4.19(m, 1H), 3.99-3.89(m, 2H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.73-3.67(m, 1H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.91-1.84(m, 2H), 1.76-1.67(m, 1H).

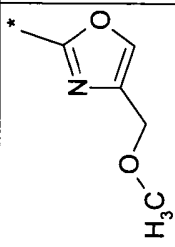
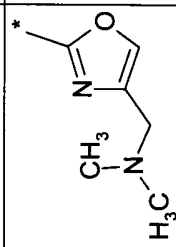
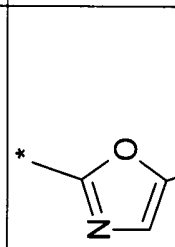
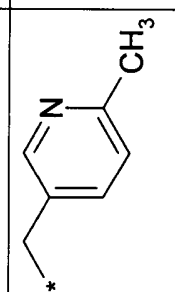
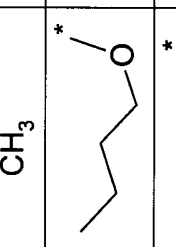
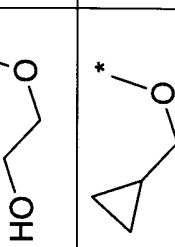
73	CF ₃	H		¹ H NMR (d6-DMSO) δ 10.82 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.23 (br s, 2H), 5.15 (s, 2H).
74		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 5.04 (s, 2 H) 5.98 (s, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=7.80, 2.15 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 10.64 (br. s., 1 H), LCMS R _t = 1.62 m/z 351 [MH] ⁺
75		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.71 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 6.00 (s, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.20 - 7.22 (m, 2 H) 7.56 (dd, J=7.80, 2.34 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 10.65 (br. s., 1 H), LCMS R _t = 1.68 m/z 351 [MH] ⁺
76		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 2.42 (s, 3 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.01 (s, 2 H) 7.21 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.55 (dd, J=7.92, 2.25 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=1.17 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 10.68 (s, 1 H), LCMS R _t = 1.89 m/z 365 [MH] ⁺

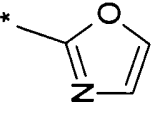
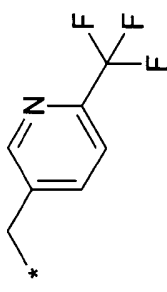
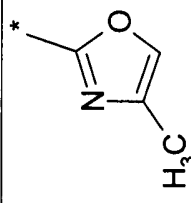
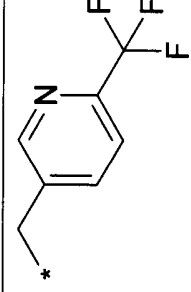
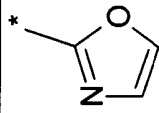
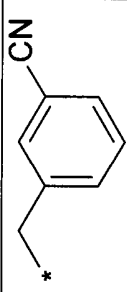
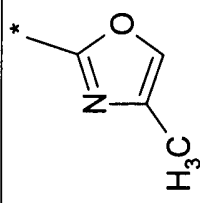
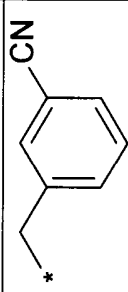
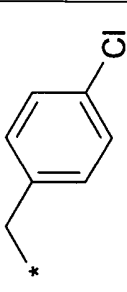
77		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.24 (d, <i>J</i> =7.03 Hz, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 2.97 - 3.07 (m, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.00 (s, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.19 - 7.22 (m, 2 H) 7.56 (dd, <i>J</i> =7.81, 2.34 Hz, 1 H) 8.46 (d, <i>J</i> =2.34 Hz, 1 H) 10.65 (br. s., 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 1.84 m/z 365 [MH] ⁺
78		H		¹ H NMR (D6-DMSO, 400MHz) δ 2.40 (s, 3H), 5.00(s, 2H), 5.85-5.95 (br s, 2H), 6.95-7.00 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (s, 1H); 7.55-7.60 (d, 1H), 8.35 (s/ 1H), 8.45 (s / 1H), 10.55 (s / 1H).
79		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 5.05 (s, 2 H) 5.96 (s, 2 H) 7.21 (d, <i>J</i> =8.20 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.58 (dd, <i>J</i> =8.20, 2.15 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =3.12 Hz, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =3.12 Hz, 1 H) 8.47 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H) 10.66 (s, 1 H).
80		H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.03 (s, 2 H) 5.82 (s, 2 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 4 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.74 - 7.80 (m, 2 H) 10.46 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 2.19 m/z 335 [MH] ⁺
81		H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 5.02 (s, 2 H) 5.68 - 5.80 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 3 H) 7.87 - 7.99 (m, 1 H) 10.44 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 2.07 m/z 335 [MH] ⁺

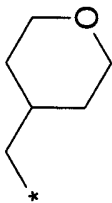
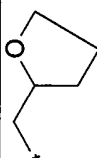
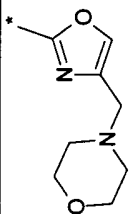
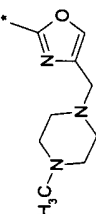
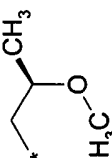
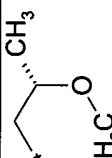
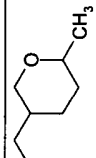
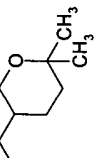
82		H		
83		H	Bn	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 5.00 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LRMS (ES ⁺) m/z 307 (MH ⁺).
84		H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ 5.05 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.54 (d, 1H) 8.33 (d, 1H).
85		H	Bn	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ 2.27 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (m, 6H).
86		H	Bn	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ 2.07 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

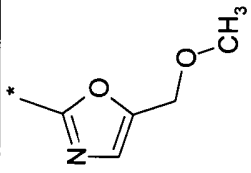
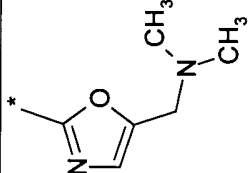
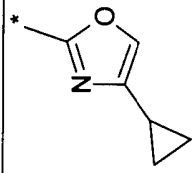
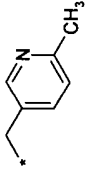
87		H	Bn	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ 4.91 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 8.44 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).
88		H	Bn	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ 2.52 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.31 (m, 6H).
99		H	Bn	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ 2.72 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).
90		H		¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 2.40 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).
91		H		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 2.00-2.07 (m, 1H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.79-3.97 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H).

92		H		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ 2.00-2.06 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.79-3.97 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H).
93		H	Bn	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 5.01 (s, 2H), 6.07 (s br, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.94 (s, 2H), 10.57 (s br, 1H). LRMS (ES ⁺) m/z 308 (MH ⁺).
94		H	Bn	m/z 308 (MH ⁺). LCMS (acid-combo) : t = 2.37, ES ⁺ 308 (MH ⁺), ES ⁻ 306 (MH ⁺).
95		H	Bn	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 5.03 (s, 2H), 6.07 (s br, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 8.12 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).
96		H		
97		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 4.33 (d, J=0.78 Hz, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 6.01 (s, 2 H) 7.21 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.57 (dd, J=7.80, 2.34 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.47 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H), LCMS R _t = 1.48 m/z 367 [MH] ⁺

98		H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.28 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 6.00 (s, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 5 H) 8.04 (s, 1 H) 10.68 (s, 1 H).
99		H	Bn	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.17 (s, 6 H) 3.33 (s, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 6.00 (s, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 5 H) 7.93 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H).
100		H		
101		H	Bn	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 10.04 (br s, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).
102		H	Bn	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 10.06 (br s, 1H), 7.38-7.22 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.60 (t, 2H).
103		H	Bn	¹ H NMR (d ₆ -DMSO) δ 10.05 (br s, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (br s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 1.16-1.08 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H).

104		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.24 (s, 2 H) 6.05 (s, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> =8.21 Hz, 1 H) 7.94 (dd, <i>J</i> =8.21, 1.56 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.80 (d, <i>J</i> =1.95 Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H).
105		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 5.24 (s, 2 H) 6.02 (s, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =1.17 Hz, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 8.80 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1 H) 10.73 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 2.34 m/z 391 [MH] ⁺
106		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5.12 (s, 2 H) 6.03 (s, 2 H) 7.26 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.56 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 1 H) 7.60 - 7.66 (m, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.82 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 10.68 (br. s., 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 2.08 m/z 333 [MH] ⁺
107		H		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 5.12 (s, 2 H) 6.01 (s, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.56 (t, <i>J</i> =7.62 Hz, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.83 (m, 2 H) 10.67 (s, 1 H), LCMS <i>R</i> _t = 2.20 m/z 347 [MH] ⁺
108	CF ₃	H		¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 5.02 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.39 (d, 2H).

109	CF ₃	H		LRMS (ES ⁺) m/z 317 (MH ⁺). ESCI MS : t = 1.46, ES ⁺ 334 (MNH ₃ ⁺).
110	CF ₃	H		
111		H	Bn	
112		H	Bn	
113	CF ₃	H		
114	CF ₃	H		
115	CF ₃	H		
116	CF ₃	H		

117	 <chem>COCc1cnc(*)c1</chem>	H	Bn	
118	 <chem>CN(C)Cc1cnc(*)c1</chem>	H	Bn	
119	 <chem>C1CC1c2cnc(*)c2</chem>	H	 <chem>Cc1cc(CO)ccn1</chem>	

Bereiding 13-Amino-3-cyclopropylacrylzuurethylester

Cyclopropaancarbonitril (2,7 g, 40,5 mmol) werd in droog THF (100 ml) opgelost en ten eerste zink (13,2 g, 202,3 mmol) en vervolgens zinkoxide (1,6 g, 20,2 mmol) werden toegevoegd, gevolgd door een druppelsgewijze toevoeging van ethylbroomacetaat (6,7 g, 40,5 mmol). Het mengsel werd aan sonicatie onderworpen in een 35 kHz ultrasoon bad onder stikstof gedurende 2 uur. Na 30 minuten werd een groene kleur waargenomen. Het mengsel werd gefiltreerd door Celite ter verwijdering van zink en zinkoxide. Het filtraat werd toegevoegd aan 20 ml 50% $K_2CO_3(aq)$ -oplossing. Een dik precipitaat werd gevormd dat gefiltreerd werd ter verwijdering van de vaste stof en de waterige fase werd met 100 ml EtOAc geëxtraheerd. Het extract werd met 20 ml pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde product (3,8 g) werd verkregen. Het ongezuiverde materiaal werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met 90:10 pentaan:EtOAc, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,32 g) als een gele olie werd verkregen.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 4,47 (s, 1H), 4,11 (kwart, 2H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,76-0,72 (m, 2H);

LRMS (APCI⁺) m/z 156 [MH]⁺.

Bereiding 26-Cyclopropyl-2,4-dihydroxynicotinezuurethylester

Natriummetaal (8,1 g, 119 mmol) werd in kleine stukjes gesneden en portiegewijs toegevoegd aan geroerde ethanol (120 ml) bij kamertemperatuur onder stikstofatmosfeer. Het mengsel werd vervolgens bij 60°C geroerd onder stikstof gedurende een nacht om een compleet in oplossing gaan van het metaal te waarborgen. Diethylmalonaat (18,1 ml, 119 mmol) werd aan de natriumethoxideoplossing bij 60°C toegevoegd en het mengsel werd bij 60°C onder stikstof gedurende 1 uur geroerd. Een oplossing van 3-amino-3-cyclopropylacrylzuurethylester (10,3 g, 40 mmol) in ethanol (10 ml) werd druppelsgewijs op 60°C toegevoegd en het mengsel werd onder terugvloei-cooling onder stikstof gedurende 5 dagen verhit, waarbij een oranje suspensie werd verkregen. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en de verkregen

vaste stof werd door filtratie verzameld. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, waarbij nog meer vaste stof werd verkregen. De gecombineerde vaste stof werd in water (150 ml) opgelost en de oplossing werd met EtOAc (150 ml) gewassen. De waterige fase werd tot pH 2 aangezuurd onder toepassing van geconcentreerd HCl waardoor een witte vaste stof tot precipitatie gebracht werd. De vaste stof werd door filtratie verzameld, met koud water gewassen en vervolgens met Et₂O gewassen en vervolgens in vacuo bij 40°C gedurende een nacht gedroogd, waarbij het in de titel genoemde product (5,32 g) als een fijne witte vaste stof werd verkregen. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd tot de helft van zijn volume, waardoor nog meer product precipiteerde. Deze tweede oogst van vaste stof werd door filtratie verzameld, met water en Et₂O gewassen en in vacuo gedroogd bij 40°C, waarbij een verdere hoeveelheid van 0,35 g van de in de titel genoemde verbinding als een lichtbeige vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO) □ 12,71 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,26 (kwart, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H);
LRMS (APCI) m/z 224 [MH]⁺

Bereiding 3

6-Cycopropyl-2,4-dihydroxypyridine

6-Cyclopropyl-2,4-dihydroxynicotinezuurethylester (5,3 g, 20,5 mmol) werd opgelost in geconcentreerd HCl (25 ml) en het mengsel werd gedurende een nacht onder terugvloei-cooling verhit. Het mengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en werd vervolgens geneutraliseerd met geconcentreerd ammoniak. Het verkregen precipitaat werd door filtratie verzameld, met koud water en vervolgens acetonitril gewassen en in vacuo bij 40°C gedurende 2 dagen gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (3,39 g) als een beige poeder werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO) □ 10,96 (br s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,75-0,71 (m, 2H);
LRMS (ES) m/z 152 [MH]⁺

Bereiding 46-Cyclopropyl-2,4-dihydroxy-3-nitropyridine

6-Cyclopropyl-2,4-dihydroxypyridine (1 g, 6,6 mmol) werd in AcOH:EtOAc (4:1, 10 ml) gesuspenseerd op kamertemperatuur. Het mengsel werd op 30°C opgewarmd en een klein gedeelte van rokend salpeterzuur (0,05 ml, 1,2 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd onder instandhouding van de temperatuur tussen 30 en 35°C. Na toevoeging werd het mengsel een heldere oplossing. Het overgebleven rokende salpeterzuur (0,25 ml, 6,3 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd. Men liet de heldere oplossing tot kamertemperatuur afkoelen, waarna een precipitaat zich begon te vormen. Dit mengsel werd gedurende een nacht bij kamertemperatuur geroerd. De vaste stof werd door filtratie verzameld, met koud water en Et₂O gewassen en in vacuo bij kamertemperatuur tijdens het weekeinde gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,21 g) als een geel poeder werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 12,17 (br s, 1H), 11,88 (br s, 1H), 5,57 (s, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,87-0,83 (m, 2H);
LRMS (APCI) m/z 197 [MH]⁺

Bereiding 56-Cyclopropyl-2,4-dichloor-3-nitropyridine

6-Cyclopropyl-2,4-dihydroxy-3-nitropyridine (1,2 g, 6,1 mmol) werd in POCl₃ (5 ml) gesuspenseerd. Het mengsel werd bij 85°C onder een caustische was-inrichting gedurende een nacht verhit. De overmaat POCl₃ werd in vacuo verwijderd, het reactieresidu werd in EtOAc (50 ml) opgelost en druppelsgewijs toegevoegd aan geroerd warm water (50 ml), gebruikmakend van ijs teneinde de temperatuur te beheersen. De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met 90:10 EtOAc:MeOH (100 ml) geëxtraheerd. De organische fasen werden met pekkel (50 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde product (2 g) werd verkregen. Kolomchromatografie door silicagel onder elutie met 90:10 pentaan:EtOAc leverde de in de titel genoemde verbinding (893 mg) als een lichtgele kristallijne vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H);

LRMS (APCI) m/z 233 $[\text{MH}]^+$

5 Bereiding 6

Benzyl(2-chloor-6-cyclopropyl-3-nitropyridine-4-yl)amine

6-Cyclopropyl-2,4-dichloor-3-nitropyridine (160 mg, 0,8 mmol) werd opgelost in THF (2 ml) en triethylamine (104 μl , 0,8 mmol) en benzylamine (81 μl , 0,8 mmol) werden toegevoegd. Het mengsel werd op kamertemperatuur onder stikstof-atmosfeer gedurende 48 uur geroerd, waarna een geel precipitaat gevormd werd. De vluchtige stoffen werden in vacuo afgedampt en het residu werd opgeslagen in een af-gesloten fles bij kamertemperatuur gedurende 10 dagen. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met 99:1 DCM:MeOH en vervolgens 98:2 DCM:MeOH, waarbij de in de titel genoemde verbinding (185 mg) als een gele kristallijne vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42-7,31 (m, 5H), 7,05 (br s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H);

LRMS (APCI) m/z 304 $[\text{MH}]^+$

20

Bereiding 7

Benzyl(3-amino-2-chloor-6-cyclopropylpyridine-4-yl)amine

Benzyl(2-chloor-6-cyclopropyl-3-nitropyridine-4-yl)amine (245 mg, 0,8 mmol) werd opgelost in AcOH: H_2O (9,0:0,9 ml). IJzerpoeder (270 mg, 4,8 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd flink geroerd op kamertemperatuur onder stikstofatmosfeer gedurende het weekeinde. Gedurende deze periode precipiteerde een gebroken wit precipitaat. Het reactiemengsel werd met EtOAc (20 ml) en water (20 ml) verdund, het mengsel werd door Celite gefiltreerd en de filterkoek werd met EtOAc (20 ml) gewassen. De fasen werden gescheiden en de organische laag werd met een verza-digde waterige oplossing NaHCO_3 (10 ml) en pekkel (10 ml) gewassen, op magnesium-sulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd in vacuo bij 40°C gedurende een nacht gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (215 mg) als een gebroken witte kristallijne vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 6,29 (s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,30 (br s, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,87-0,86 (m, 4H);

LRMS (APCI) m/z 274 $[\text{MH}]^+$

5

Bereiding 8

1-Benzyl-4-chloor-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

Benzyl(3-amino-2-chloor-6-cyclopropylpyridine-4-yl)amine (210 mg, 0,8 mmol) werd in acetonitril (10 ml) opgelost. 1,1-Carbonyldiimidazol (370 mg, 2,3 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd op 80°C onder stikstofatmosfeer gedurende 2 uur verhit. Een verdere hoeveelheid van 250 mg (1,5 mmol) van 1,1-carbonyldiimidazol werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende een nacht bij 80°C verhit. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het residu werd in DCM (20 ml) opgelost en met 1N HCl (10 ml) en vervolgens met water (10 ml) en pekkel (10 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd in vacuo bij 40°C gedurende een nacht gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (217 mg) als een witte vlokke vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (br s, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,96-1,91 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 4H);

LRMS (APCI) m/z 300 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 9

4-Allylamino-1-benzyl-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

1-Benzyl-4-chloor-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (100 mg, 0,3 mmol) werd opgelost in allylamine (2 ml) in een ReactiVial™. Koper(II)sulfaat (83 mg, 0,3 mmol) werd toegevoegd en het flesje werd dichtgesmolten. Het mengsel werd op 85°C gedurende een nacht verhit. Verdere porties van koper(II)sulfaat (83 mg, 0,3 mmol) en allylamine (1 ml) werden toegevoegd en het flesje werd wederom dichtgesmolten. Het mengsel werd bij 85°C gedurende het week-einde verhit. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen. De overmaat allylamine werd in vacuo afgedampt en het residu werd in EtOAc (50 ml) opgelost en

met een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (20 ml) behandeld. De lagen werden gescheiden en de organische fasen werden gewassen met nog meer waterig verzadigd NaHCO_3 (10 ml) en vervolgens met pekkel (10 ml), op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde product (120 mg) werd verkregen. Kolomchromatografie door silicagel onder elutie met 98:2 DCM:MeOH leverde de in de titel genoemde verbinding (73 mg) als een gebroken witte vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,40 (br s, 1H), 7,34-7,25 (m, 5H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,84-0,76 (m, 2H);
LRMS (APCI) m/z 321 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 10

Benzyl(2-chloor-6-methyl-3-nitropyridine-4-yl)amine

2,4-Dichloor-6-methyl-3-nitropyridine (2 g, 9,7 mmol) en triethylamine (1,35 ml, 9,7 mmol) werden in 40 ml THF opgelost en in ijswater tot ongeveer 5°C afgekoeld. Een oplossing van benzylamine (1,04 g, 9,7 mmol) in 10 ml THF werd druppelsgewijs toegevoegd en het mengsel liet men geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur gedurende een nacht. Het mengsel werd in vacuo afgedampt, verdeeld tussen EtOAc (50 ml) en water (20 ml). De organische laag werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (10 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo afgedampt tot een oranje gom. Deze gom werd vooraf geabsorbeerd op silicagel en werd vervolgens gezuiverd door middel van kolomchromatografie onder elutie met DCM:pentaaan 3:1. Geschikte fracties werden gecombineerd en in vacuo afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen (716 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,32 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,90 (breed s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,29 (m, 3H).
LC-MS (ELSD, ES^+) m/z (MH^+).

Bereiding 11N-2', N-2', N-4'-tribenzyl-6-methyl-3-nitro-2,4-diamine

Benzyl(2-chloor-6-methyl-3-nitropyridine-4-yl)amine (99 mg, 0,4 mmol) en triethylamine (55 μ l, 0,4 mmol) werden in THF (2 ml) opgelost en dibenzylamine (77 mg, 0,4 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd. Het verkregen reactiemengsel werd op kamertemperatuur gedurende een nacht geroerd en werd vervolgens in vacuo afgedampt. Het residu werd verdeeld tussen EtOAc (5 ml) en verzadigd waterig NaHCO₃ (3 ml). De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo afgedampt, waarbij een gele gom werd verkregen die vooraf geabsorbeerd werd op silicagel en vervolgens door middel van kolomchromatografie onder elutie met 1:1 DCM:pentaan gezuiverd werd. Geschikte fracties werden gecombineerd en in vacuo afgedampt, waarbij een heldere gele gom werd verkregen die vast werd tijdens het staan, waarbij de in de titel genoemde verbinding (75 mg) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,32 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,54 (s, 4H), 5,96 (s, 1H), 7,13-7,40 (m, 15H), 8,12 (breed s, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 439 (MH⁺).

Bereiding 12N-2', N-2', N-4'-tribenzyl-6-methyl-2,3,4-triamine

N-2', N-2', N-4'-Tribenzyl-6-methyl-3-nitro-2,4-diamine (59 mg, 0,14 mmol) werd in ethanol (5 ml) opgelost en onder een druk van 30 psi op Raney-nikkel (6 mg) bij kamertemperatuur gedurende 1 uur gehydrogeneerd. Een verdere hoeveelheid van 12 mg Raney-nikkel werd toegevoegd en het mengsel werd onder een druk van 30 psi bij kamertemperatuur gedurende nog 1,5 uur gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd door een korte plug van Arbocel gefiltreerd en het filtraat werd vervolgens in vacuo afgedampt tot een ondoorzichtige gom van de in de titel genoemde verbinding, 39 mg.

¹H-NMR (DMSO) δ 2,08 (s, 3H), 4,07 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,83 (t, 1H uitwisselbaar), 6,05 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 15H).
LRMS (APCI⁺) m/z 409 (MH⁺).

Bereiding 131-Benzyl-4-dibenzylamino-6-methyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

N-2', N-2', N-4'-Tribenzyl-6-methyl-2,3,4-triamine (35 mg, 0,09 mmol) en 1,1-carbonyldiimidazol (139 mg, 0,86 mmol) werden in acetonitril (3 ml) opgelost en het mengsel werd onder terugvloeiokoeling gedurende 3 uur verhit. Het reactiemengsel werd in vacuo afgedampt en het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie onder toepassing van DCM als elutiemiddel. Geschikte fracties werden gecombineerd en in vacuo afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof (30 mg) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 2,32 (breed s, 3H), 4,68 (s, 4H), 4,85 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 15H).

LRMS (ES⁺) m/z 435 (MH⁺).

Bereiding 14N4-Benzyl-2-chloor-6-trifluormethylpyridine-3,4-diamine

Benzyl(2-chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)amine (345 mg, 1,0 mmol) werd opgelost in een mengsel van AcOH (18 ml) en water (2 ml). IJzerpoeder (349 mg, 6,2 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd flink geroerd bij kamertemperatuur gedurende 24 uur. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd en het residu werd met EtOAc (10 ml) en water (10 ml) verdund. Het mengsel werd gefiltreerd door Celite, het werd grondig gewassen met EtOAc (20 ml). De lagen werden gescheiden en de organische laag werd met een verzadigde oplossing van NaHCO_{3(aq)} (2x10 ml) en pekkel (10 ml) gewassen, gedroogd op magnesiumsulfaat en in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (304 g) als een lichtgele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 7,43-7,34 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,72 (br s, 2H);

LRMS (APCI en ES) m/z 302 [MH]⁺.

Bereiding 151-Benzyl-4-chloor-6-trifluormethylpyridine-2-on

N4-Benzyl-2-chloor-6-trifluormethylpyridine-3,4-diamine (300 mg, 1,0 mmol) werd in MeCN (20 ml) opgelost. CDI (806 mg, 4,9 mmol) werd toegevoegd en
 5 het mengsel werd bij 80°C gedurende 48 uur verhit. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt. Het residu werd opgelost in EtOAc (50 ml) en met 1N HCl_(aq) (20 ml) en vervolgens met water (20 ml) en met pekkel (20 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (325 g) als een lichtgele vaste stof
 10 werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 7,41-7,33 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,11 (s, 2H);
 LRMS (APCI en ES) m/z 328 [MH]⁺.

15 Bereiding 161-Benzyl-4-benzylamino-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

1-Benzyl-4-chloor-6-trifluormethylpyridine-2-on (100 mg, 0,3 mmol) werd in BnNH₂ (2 ml) in een reactieflesje opgelost. Kopersulfaat (152 mg, 0,6 mmol) werd toegevoegd en het flesje werd dichtgesmolten. Het reactiemengsel werd op 80°C gedurende 120 uur verhit. Het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en het
 20 werd in EtOAc (20 ml) opgelost. Het mengsel werd met een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (2x5 ml) en met pekkel (5 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde materiaal (700 mg) werd verkregen. Kolomchromatografie door silica onder elutie met 99:1
 25 DCM:MeOH leverde de in de titel genoemde verbinding (50 mg) als een gele vaste stof.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 10,66 (br s, 1H), 7,34-7,10 (m, 10H), 6,58 (s, 1H), 5,86-5,84 (m, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,66 (s, 2H);
 30 LRMS (APCI en ES) m/z 399 [MH]⁺.

Een alternatieve bereiding van de bovenstaande in de titel genoemde verbinding wordt hieronder beschreven:

N2,N4-Dibenzyl-6-trifluormethylpyridine-2,3,4-triamine (9,02 g, 24,2 mmol) werd in TBME (180 ml) opgelost en CDI (19,6 g, 121 mmol) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd op kamertemperatuur gedurende 72 uur geroerd. Water (100 ml) werd aan het reactiemengsel toegevoegd en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd met EtOAc (200 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden met pekkel (50 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde materiaal (25 g) werd verkregen. Kolomchromatografie door silica onder elutie met 30:70 → 60:40 heptaan:EtOAc leverde de in de titel genoemde verbinding (2,64 g) als een witte vlokke vaste stof.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 10,52 (br s, 1H), 7,44-7,12 (m, 10H), 6,60 (s, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,71-4,70 (m, 4H); LRMS (APCI en ES) m/z 399 [MH]⁺.

Bereiding 17

N2,N4-Dibenzyl-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diamine

3-Nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diol (5,0 g, 22,3 mmol) werd in DCM (50 ml) opgelost en Et₃N (6,22 ml, 44,6 mmol) werd toegevoegd. Het mengsel werd tot 0°C afgekoeld en Tf₂O (7,32 ml, 44,6 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen en het werd gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd en het residu werd in THF (50 ml) opgelost. BnNH₂ (7,3 ml, 66,9 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd bij 50°C gedurende 24 uur geroerd. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd met water (50 ml) behandeld en werd met EtOAc (150 ml) geëxtraheerd. Het extract werd met pekkel (50 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde materiaal (27 g) werd verkregen.

Een tweede batch van 3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diol (11,06 g, 49,4 mmol) werd in DCM (100 ml) opgelost en Et₃N (13,8 ml, 98,7 mmol) werd toegevoegd. Het mengsel werd tot 0°C afgekoeld en Tf₂O (16,2 ml, 98,7 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen en het werd gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd en het residu werd in THF (100 ml) opgelost. BnNH₂ (16,2 ml, 148 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd bij 50°C gedurende 24 uur geroerd. Het reactiemengsel werd tot

kamertemperatuur gekoeld en werd in vacuo geconcentreerd. Het residu werd behandeld met water (100 ml) en werd met EtOAc (200 ml) geëxtraheerd. Het extract werd met pekkel (50 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij het ongezuiverde materiaal (53 g) werd verkregen. De twee ongezuiverde materialen werden gecombineerd. Kolomchromatografie door silica onder elutie met 95:5 → 90:10 pentaan:EtOAc leverde de in de titel genoemde verbinding (15,93 g) als een gele vaste stof.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 9,68-9,64 (m, 1H), 9,36-9,32 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 10H), 6,38 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,55 (d, 2H);
LRMS (APCI en ES) m/z 403 [MH]⁺.

Bereiding 18

N2,N4-Dibenzyl-6-trifluormethylpyridine-2,3,4-triamine

N2,N4-Dibenzyl-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diamine (15,9 g, 35,6 mmol) werd opgelost in een mengsel van THF (100 ml) en MeOH (200 ml). Raney-nikkel (3,18 g, 20 gew.%) werd toegevoegd en het mengsel werd op kamertemperatuur onder een druk van 80 psi gedurende 1 uur geroerd. Het mengsel werd door Celite gefiltreerd ter verwijdering van de katalysator en het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, waarbij een olie werd verkregen. Trituratie in MeOH met een kleine hoeveelheid water leverde een precipitaat dat door filtratie werd verzameld, met koud MeOH werd gewassen en in vacuo werd gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (9,02 g) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 7,43-7,28 (m, 10H), 6,57 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 2,49 (br s, 2H);
LRMS (APCI en ES) m/z 373 [MH]⁺.

Bereiding 19

2,4-Dihydroxy-6-trifluormethylnicotinezuurethylester

Pyridine (53 ml/660 mmol) werd toegevoegd om 3-amino-4,4,4-trifluorocrotonzuurethylester (100 g/546 mmol) in DCM (6000 ml) op te lossen. Het mengsel werd vervolgens onder stikstof geplaatst en werd tot 5°C gekoeld door suspendering in

een ijsbad. Ethylmalonylchloride werd druppelsgewijs toegevoegd over een tijdsperi-
 ode van 1 uur zodanig dat de temperatuur 20°C niet overschreed. De verkregen licht-
 bruine oplossing werd bij 5°C gedurende 3 uur geroerd en vervolgens liet men deze tot
 kamertemperatuur gedurende de nacht opwarmen, waarbij een donkergroene oplossing
 5 werd verkregen. Het mengsel werd vervolgens met 1M HCl_(aq) (200 ml) gewassen en
 vervolgens met verzadigd NaHCO_{3(aq)} (250 ml). Waterige spoelvlloeistoffen werden
 achterelkaar opnieuw geëxtraheerd met een verdere hoeveelheid DCM (2x250 ml). De
 organische lagen werden gecombineerd, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en
 geconcentreerd tot een donkergroene olie van ongezuiverd 3-(2-ethoxycarbonyl-
 10 acetyl-amino)-4,4,4-trifluorbut-2-eenzuurethylester (175 g). Een portie van het ongezu-
 ierde materiaal (120 g) werd in EtOH (300 ml) opgelost en onder stikstof gebracht.
 Kaliumtert-butoxide (54 g/480 mmol) werd vervolgens in verscheidene porties toege-
 voegd, zodanig dat de temperatuur de 60°C niet overschreed, hetgeen resulteerde in een
 violette oplossing. Het mengsel werd vervolgens op 70°C gedurende 3 uur behandeld.
 15 EtOH (100 ml) werd vervolgens toegevoegd voor het verlagen van de viscositeit en
 werd verhit op 80°C gedurende nog een uur. Men liet het mengsel vervolgens afkoelen
 en dit werd vervolgens in vacuo geconcentreerd tot een rode vaste stof. Het mengsel
 werd in water (500 ml) opgelost en vervolgens werd citroenzuur (180 g) toegevoegd,
 waardoor een precipitatie werd veroorzaakt. EtOAc (600 ml) werd vervolgens toege-
 20 voegd en het mengsel werd op een scheitrechter gegoten en de waterige laag liep af. De
 organische laag die veel onopgelost vast materiaal bevatte werd gefiltreerd, waarbij de
 in de titel genoemde verbinding (46,5 g) als een witte vaste stof werd verkregen. Con-
 centreren van het organische filtraat en tritureren met MeOH leverde verder de in de
 titel genoemde verbinding (15,3 g) als een witte vaste stof.

25 ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) □ 1,20-1,25 (t, 3H), 4,20-4,25 (q, 2H), 6,8 (s, 1H).

Bereiding 20

6-Trifluormethylpyridine-2,4-diol

30 2,4-Dihydroxy-6-trifluormethylnicotinezuurethylester (62 g/247 mmol)
 werd in verscheidene porties toegevoegd over een tijdsperiode van 30 minuten aan 6M
 HCl_(aq) (620 ml) onder terugvloei-coeling. Het verkregen mengsel werd vervolgens op
 100°C gedurende een nacht onder flink roeren verhit teneinde een volledige oplossing

te verkrijgen. De oplossing liet men vervolgens afkoelen en deze werd in vacuo geconcentreerd tot een witte vaste stof. Deze werd in water (250 ml) opgeslibd en op pH 7 met geconcentreerde ammonia ingesteld teneinde een zware witte suspensie te verkrijgen. De verkrijgen vaste stof werd door filtratie verzameld, doorgespoeld met vers water en gedroogd teneinde de in de titel genoemde verbinding (44,0 g) als een witte vaste stof te verkrijgen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) $\square$ 6,05 (s, 1H), 6,6 (s, 1H).

10 Bereiding 21

Ethyl[2,3-diamino-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat

Ongezuiverd ethyl[2-amino-3-nitro-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat (65 g, 170 mmol) werd in ethanol (1000 ml) opgelost en 10% Pd-C (6 g) werd toegevoegd. Hydrogenering bij 40°C en onder een druk van 40 psi gedurende 1 uur leverde een complete reductie van de nitrogroep. De katalysator werd door filtratie verwijderd en het filtraat werd onder verminderde druk tot droog afgedampt, waarbij een lichtbruine halfvaste stof werd verkregen. Tritureren met 5-butylmethylether (150 ml), gevolgd door filtratie en wassen met hetzelfde oplosmiddel (30 ml) leverde de in de titel genoemde verbinding (36 g, 60% opbrengst) als een witte vaste stof.

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) $\square$ 7,30-7,21 (m, 5H), 6,32 (breed s, 1H), 6,15 (breed s, 2H), 5,39 (breed s, 2H), 5,00 (breed d, 1H), 4,25 (breed d), 4,09 (breed d, 2H), 1,12 (breed s, 3H); LRMS (ES^+) m/z 355 (MH^+).

25 Bereiding 22

Ethyl[2-amino-3-nitro-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat

Ethyl[2-chloor-3-nitro-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat (63 g, 160 mmol) werd in tetrahydrofuran (300 ml) opgelost en hieraan werd 0,880 ammoniumhydroxideoplossing (100 ml) toegevoegd, waarbij twee fasen werden verkregen. Deze werden overgebracht naar een drukvat dat dichtgesmolten werd en verhit werd tot 80°C onder roeren gedurende 2 uur. Het tetrahydrofuran werd afgedampt en het residu werd verdeeld tussen verzadigde pekeloplossing en diethylether. De organische ex-

30

tracten werden op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een dikke gele opslibbing (65 g) van ongezuiverd materiaal werd verkregen.

LRMS (ES^+) m/z 385 (MH^+), (ES^-) m/z 383 (MH).

5

Bereiding 23

ethyl[2-chloor-3-nitro-6-(trifluormethyl)pyridine-4-yl]benzylcarbamaat

Benzyl(2-chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)amine (57 g, 170 mmol) werd opgelost in tetrahydrofuran (750 ml) en werd onder stikstof geroerd. Het
 10 verkregen mengsel werd vervolgens in een ijs/zoutbad bij -5°C gekoeld. Een oplossing van kaliumtert-butoxide (21,2 g, 189 mmol) in tetrahydrofuran (200 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd over een tijdsperiode van ongeveer 30 minuten onder instandhouding van een temperatuur tussen -5 en 0°C , waarbij een dieprood reactiemengsel werd verkregen. Het verkregen mengsel werd vervolgens op deze temperatuur gedurende
 15 15 minuten geroerd voorafgaande aan de druppelsgewijze toevoeging van een oplossing van ethylchloorformiaat (21,4 g, 198 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) onder instandhouding van de temperatuur beneden 5°C .

Het koelbad werd verwijderd en het reactiemengsel liet men de omgevings-temperatuur over een tijdsperiode van 1 uur bereiken, waarbij een lichtbruine troebele
 20 oplossing werd verkregen. Afdampen van het oplosmiddel werd gevolgd door verdeling van het residu tussen verzadigde pekkel (50 ml) en t-butylmethylether (300 ml). De organische fase werd met water (50 ml) gewassen, gevolgd door verzadigde pekkel (50 ml), de fase werd op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een bruine olie werd verkregen. De olie werd in n-pentaaan (250 ml) opgelost en werd bij
 25 omgevingstemperatuur gedurende een nacht opgeslagen.

De n-pentaaanoplossing werd gedecanteerd vanuit een donkerbruine teer die uitgeprecipiteerd was. Afdampen van het oplosmiddel leverde de in de titel genoemde verbinding als een lichtbruine stroperige olie (63 g, 91% opbrengst).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28-7,10 (m, 5H), 4,80 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 1,18 (t, 3H);
 LRMS (ES^+) m/z 404/406 (MH^+).

Bereiding 24Benzyl(2-chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)amine

4-Benzylamino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2-ol (61,7 g, 197 mmol) werd toegevoegd aan fenylfosfonzuurdichloride (180 ml) en werd tot 100°C in een
 5 oliebad onder stikstof gedurende een nacht verhit. Het uitgangsmateriaal ging in oplossing na verhitting, waarbij een lichtgele oplossing werd verkregen. Het mengsel werd vervolgens geblust op ijswater (600 g ijs + 100 ml water), waarbij een lichtgele vaste stof werd verkregen. De vaste stoffen afgefiltreerd en met water grondig gewassen. De
 10 vaste stof werd in ethylacetaat (600 ml) opgelost en werd met waterige oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (10% gew/vol) gewassen totdat er geen verdere gasontwikkeling plaatsvond en de pH van de waterige wasvloeistoffen basisch was. De organische laag werd op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een vuilgele vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd vervolgens in diethylether opgelost. Hieraan werd n-hexaan toegevoegd totdat de oplossing troebel werd. Binnen enkele
 15 minuten werden vaste dikke vlokken gevormd, deze werden afgefiltreerd, met n-hexaan gewassen en gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding werd verkregen (60,59 g, 92% opbrengst).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (breed s, 1H), 4,53 (d, 2H);
 20 LRMS (ES⁺) m/z 332 (MH⁺).

Bereiding 252-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-ylamine

Benzyl(2-chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)amine (3,1 g, 9,3
 25 mmol) werd geroerd in 5 ml geconcentreerd zwavelzuur gedurende een half uur voorafgaande aan het voorzichtig gieten van de oplossing in een beker van fijngemalen ijs. Vast K₂CO₃ werd portiegewijs toegevoegd totdat een basische pH werd bereikt en vervolgens werd het waterige mengsel met 2 x 50 ml EtOAc geëxtraheerd. De gecombineerde organische materialen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij 2,2 g van de in de titel genoemde verbinding als een lichtgele
 30 vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,06 (s, 1H), 5,87 (bs, 2H);

LRMS (ESCI) m/z 240 $[MH]^+$.

Bereiding 26

(2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

5 2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-ylamine (2,2 g, 9,1 mmol) werd
in 2-MeTHF (20 ml) geroerd en triethylamine (1,52 ml, 10,9 mmol) werd toegevoegd.
De oplossing werd op een ijsbad gekoeld tot $\sim 5^\circ\text{C}$ voorafgaande aan de druppels-
gewijze toevoeging van ethylchloorformiaat (1,04 ml, 10,9 mmol), de oplossing werd
10 tot omgevingstemperatuur opgewarmd en men roerde de oplossing onder stikstofatmos-
feer gedurende 16 uur. 20 ml EtOAc en 10 ml H_2O werden toegevoegd en de fasen
werden gescheiden, met een verdere hoeveelheid van 2 x 10 ml verzadigde pekelplos-
sing gewassen. Het organische extract werd op magnesiumsulfaat gedroogd, in vacuo
geconcentreerd en vooraf op een silicakolom geabsorbeerd. Elutie met Hept:EtOAc,
9:1 leverde 2,1 g van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,02 (bs, 1H), 4,35-4,30 (t, 2H), 1,38-1,35 (qt, 3H);
LMS (ESCI) m/z 312 $[MH]^+$.

Bereiding 27

(2-Benzylamino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

(2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)carbaminezuurethylester
(300 mg, 0,96 mmol) werd opgelost in 10 ml tetrahydrofuran en benzylamine (0,103
ml, 0,96 mmol) werd toegevoegd, gevolgd door triethylamine (0,194 ml, 1,91 mmol)
en het reactiemengsel werd bij 60°C gedurende een nacht geroerd. Het oplosmiddel
25 werd verwijderd en de vaste stof werd verdeeld in ethylacetaat/water (50 ml/30 ml), de
organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd, geconcentreerd en gezuiverd
door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met een gradiënt van 0 tot
10% methanol in ethylacetaat, waarbij 323 mg van de in de titel genoemde verbinding
als een gele vaste stof werd verkregen.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,75 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 4,82 (d,
2H), 4,31 (q, 2H), 1,36 (t, 3H);
LRMS (APCI) m/z 385 $[MH]^+$.

Bereiding 28(3-Amino-2-benzylamino-6-trifluormethylpyridine-4-yl)carbaminezuurethylester(2-Benzylamino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-

- 5 yl)carbaminezuurethylester (95 mg, 0,25 mmol) werd in 10 ml ethanol opgelost en Raney-nikkel (20 mg, 20% MW) werd toegevoegd en vervolgens werd het reactiemengsel op kamertemperatuur geroerd in een bom onder 50 psi van waterstof gedurende 2 uur. Het mengsel werd gefiltreerd door Arbocel en het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, waarbij 88 mg van de in de titel genoemde verbinding als een licht-
10 groene gom werd verkregen.

LRMS (APCI) m/z 355 [MH]⁺.

Bereiding 29

- 15 4-Benzylamino-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo(4,5-c)pyridine-2-on

(3-Amino-2-benzylamino-6-trifluormethylpyridine-4-

- yl)carbaminezuurethylester (88 mg, 0,25 mmol) werd opgelost in 5 ml azijnzuur en het reactiemengsel werd bij 80°C gedurende een nacht geroerd. Het oplosmiddel werd verwijderd en de gom werd in water/ethylacetaat verdeeld. De organische laag werd
20 geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd, het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met een gradiënt van 1 tot 5% methanol in ethylacetaat, waarbij 37 mg van de in de titel genoemde verbinding als een kleurloze gom werd verkregen.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10,56 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 5H), 6,61-6,58 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,61 (d, 2H);
LRMS (APCI) m/z 309 [MH]⁺.

Bereiding 30

- 30 4-Benzylamino-1-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo(4,5-c)pyridine-2-on

4-Benzylamino-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo(4,5-c)pyridine-2-on

(100 mg, 0,32 mmol) werd opgelost in 5 ml dimethylformamide en kaliumcarbonaat

(89 mg, 0,65 mmol) werd toegevoegd, gevolgd door 5-chloormethyl-2-methylpyridine (46 mg, 0,32 mmol) en het reactiemengsel werd op 80°C gedurende een nacht geroerd. Massaspectrometrie liet een product zien dat verwacht werd met enig bibenzylproduct. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd verdeeld in ethylacetaat/water. De organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd, het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met een gradiënt van 1 tot 10% methanol in ethylacetaat, waarbij 30 mg van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d₆ DMSO): δ 8,46 (s, 1H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 7,38-7,16 (m, 7H), 6,63 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,59 (d, 2H), 2,40 (s, 3H);
LRMS (APCI) m/z 414 [MH]⁺.

Bereiding 31

(2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

Kaliumcarbonaat (88 mg, 0,64 mmol) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van (2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)carbaminezuurethyl (100 mg, 0,32 mmol) in aceton (10 ml). 5-(Chloormethyl)-2-methylpyridine (54,2 mg, 0,38 mmol) werd toegevoegd, gevolgd door natriumjodide (57,4 mg, 0,38 mmol) en de suspensie werd onder stikstofatmosfeer gedurende 16 uur geroerd. 20 ml EtOAc werd toegevoegd en de organische fasen werden met 2 x H₂O gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij een rode olie werd verkregen. Het ongezuiverde materiaal werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met Hept:EtOAc, 3:2, waarbij 54 mg van de in de titel genoemde verbinding als een oranje vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,54-7,51 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16-7,15 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,23-4,18 (qt, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,26-1,22 (t, 3H);
LRMS (ESCI) m/z 419 [MH]⁺.

Bereiding 32(2-Amino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

(2-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester (54 mg, 0,13 mmol) werd opgelost in THF (1 ml) en werd overgebracht naar een 10 ml reactieflesje. 880 Ammonia (1 ml) werd toegevoegd, het vat werd dichtgesmolten en het mengsel werd flink geroerd bij omgevingstemperatuur gedurende 16 uur. De oplossing werd in vacuo geconcentreerd, waarbij een ongezuiverde olie werd verkregen die rechtstreeks werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met 100% EtOAc, waarbij 27 mg van de in de titel genoemde verbinding als een geel residu werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,25 (bs, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,23-4,14 (qt, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,22-1,19 (t, 3H):

LRMS (APCI) m/z 400 [MH]⁺.

Bereiding 334-Benzylamino-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2-ol

4-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2-ol (65,1 g, 268 mmol) werd opgelost in tetrahydrofuran (350 ml) en werd op kamertemperatuur onder stikstof geroerd. Benzylamine (86,3 g, 805 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd over een tijdsperiode van 30 minuten, waarbij een helder gele oplossing werd verkregen. Het reactiemengsel werd in een oliebad op 50°C gedurende 18 uur verhit (een vaste stof werd tijdens de reactie gevormd). Het verkregen mengsel werd vervolgens tot omgevingstemperatuur afgekoeld, met diethylether (200 ml) verdund en de verkregen vaste stof (benzylaminehydrochloride) werd vervolgens afgefiltreerd. Het filtraat werd afgedampt tot een laag volume onder verminderde druk, waarbij een dikke gele opslibbing werd verkregen. Diethylether (300 ml) werd toegevoegd en de gele vaste stof werd afgefiltreerd, gedroogd op het filterpad, waarbij het benzylaminezout (96,5 g) werd verkregen. Het gewenste product werd vrijgemaakt door verdeling van de vaste stof tussen waterig 2N HCl en dichloormethaan en kristallisatie van ethylacetaat/n-pentaaan leverde de in de titel genoemde verbinding als een lichtgele vaste stof (61,7 g, 73,4% opbrengst).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$) $\square$ 9,04 (breed s, 1H), 7,38-7,25 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 4,67 (d, 2H);

LRMS (ES^+) m/z 314 (MH^+).

5

Bereiding 34

4-Chloor-3-nitro-6-trifluormethylpyridine-2-ol

3-Nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diol (5,8 g, 26 mmol) werd verhit in fenylfosfonzuurdichloride (30 ml) bij 100°C gedurende 19 uur. Het verkregen mengsel werd vervolgens gekoeld en op ijs (60 g) gegoten en vervolgens geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 50 ml). De gecombineerde organische extracten werden met waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing (10% gew/v) gewassen totdat de wasvloeistoffen basisch bleven (pH ~8). De diepgele organische laag werd vervolgens met verzadigde pekeloplossing gewassen, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een gele gom werd verkregen. Trituratie van de gom met dichloormethaan leverde een gele vaste stof die afgefiltreerd werd en gedroogd werd (4,65 g). De vaste stof werd in water (25 ml) opgelost en met 2N chloorwaterstofzuur (7,5 ml) aangezuurd, waarbij een dik wit precipitaat werd verkregen dat afgefiltreerd werd en met water gewassen werd. Het precipitaat werd in ethylacetaat opgelost, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (3,75 g).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$) $\square$ 7,78 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$) $\square$ 157,2 (s), 145,2 (q), 138,1 (s), 136,98 (s), 120,6 (q), 113,86 (s).

LRMS (ES^-) m/z 241/243 [MH] $^-$.

25

Bereiding 35

3-Nitro-6-trifluormethylpyridine-2,4-diol

6-Trifluormethylpyridine-2,4-diol (56 g, 310 mmol) werd toegevoegd in porties van 3-5 g aan geconcentreerd zwavelzuur (140 ml) onder roeren, waarbij een lichtbruine oplossing werd verkregen. De temperatuur nam toe tot ~50°C tijdens deze toevoeging. Salpeterzuur (21,1 ml, 328 mmol, 70% HNO_3 $d = 1,4$ g/ml) werd druppelsgewijs toegevoegd in een zodanige snelheid dat de reactietemperatuur tussen 45 en

30

50°C in stand werd gehouden hetgeen ongeveer 90 minuten in beslag nam. Wanneer de gehele hoeveelheid salpeterzuur eenmaal was toegevoegd liet men het reactiemengsel tot omgevingstemperatuur afkoelen over een tijdsperiode van 3 uur. Het reactiemengsel werd vervolgens op ijs/water (~1,3 kg) onder roeren gegoten en na enkele minuten vormde zich een lichtgeel precipitaat dat afgefiltreerd werd, in ethylacetaat werd opgelost en op natriumsulfaat werd gedroogd, gefiltreerd en afgedampt. Een tweede oogst van dit materiaal werd verkregen door extractie van het waterige filtraat met ethylacetaat. Gecombineerde porties en door kristallisatie uit ethylacetaat/n-heptaan gezuiverde hoeveelheden leverde de in de titel genoemde verbinding als een witte vlokvormige vaste stof (49,5 g, 71% opbrengst).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6,82 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO-d_6) δ 159,82 (s), 157,58 (s), 143,10 (breed s), 127,26 (s), 120,85 (q), 102,83 (s).

Bereiding 36

2,6-dibroompyridine-1-oxide

2,6-dibroompyridine (79 g, 334 mmol) werd opgelost in 800 ml droog dichloormethaan en werd gekoeld onder stikstof tot 5°C en vervolgens werd ureumwaterstofperoxide (104 g, 1,1 mol) in één portie toegevoegd. Wanneer het mengsel wederom tot 3°C was afgekoeld werd een oplossing van trifluorazijnzuuranhydride (140 ml, 1 mol) in 100 ml DCM toegevoegd via een druppeltrechter over een tijdsperiode van 45 minuten onder instandhouding van de temperatuur tussen 5 en 7°C. Het mengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen en het werd gedurende 20 uur geïmpureerd. Het mengsel werd in een ijsbad tot 10°C afgekoeld en 10% waterig natriumsulfaat (~50 g/500 ml) werd druppelsgewijs over een tijdsperiode van 60 minuten toegevoegd totdat de test met het zetmeeljodidepapiertje negatief was. Het verkregen mengsel werd gefiltreerd ter verwijdering van een hoeveelheid vlokvormige vaste stof en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd met dichloormethaan (2 x 200 ml) geëxtraheerd en de gecombineerde extracten werden op magnesiumsulfaat gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd, waarbij een lichtbruine vaste stof werd verkregen. Herkristallisatie van het ongezuiverde product onder toepassing van 600 ml kokend aceton leverde 48,47 g van de in de titel genoemde verbinding.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 7,65 (d, 2H), 6,95 (m, 1H).

Bereiding 37

5 2,6-dibroom-4-nitropyridine-1-oxide

2,6-dibroompyridine-1-oxide (10 g, 39,5 mmol) werd toegevoegd aan 65 ml geconcentreerd zwavelzuur bij kamertemperatuur zonder koeling. Geconcentreerd zwavelzuur (15 ml) en salpeterzuur (13,3 ml) werd gemengd en gebracht in een drukcompenserende druppeltrechter. Het reactiemengsel werd tot 79°C verhit en vervolgens
 10 werd het nitrerende mengsel in porties over een tijdsperiode van 25 minuten toegevoegd. Wanneer de toevoeging voltooid was werd het mengsel bij 83-85°C gedurende 3,5 uur geroerd. Het mengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en langzaam gegoten op ongeveer 250 g fijngemaakt ijs. Een zeer lichtgele vaste stof werd gevormd die afgefiltreerd werd en met water (100 ml) werd gewassen, in een vacuümoven bij 50°C ge-
 15 durende een nacht gedroogd, waarbij 10,9 g van de in de titel genoemde verbinding werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 8,45 (s, 2H).

20 Bereiding 38

2,6-dibroompyridine-4-ylamine

2,6-dibroom-4-nitropyridine-1-oxide (14,5 g, 48,6 mmol) werd opgenomen in 130 ml azijnzuur en ijzerpoeder (11 g, 196,9 mmol) werd portiegewijs toegevoegd en het mengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 45 minuten geroerd. 500 ml wa-
 25 ter werd toegevoegd en het product werd met EtOAc (500 ml) geëxtraheerd. De organische laag werd met 300 ml water en vervolgens met 300 ml van een verzadigde kaliumcarbonaatoplossing en tenslotte met 300 ml pekkel gewassen. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 11,1 g van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd
 30 verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 6,65 (s, 2H), 4,4-4,1 (s breed, 2H).

LRMS (ES^+) m/z 251,253 [MH] $^+$

Bereiding 392,6-dibroompyridine-4-yl-N-nitroamine

2,6-dibroompyridine-4-ylamine (11 g, 43,6 mmol) werd in 100 ml zwavel-
 5 zuur bij kamertemperatuur opgelost en werd vervolgens bij -5°C gekoeld. 6 ml salpe-
 terzuur werd druppelsgewijs toegevoegd onder instandhouding van de temperatuur
 tussen -10 en -5°C en het mengsel werd bij -5°C gedurende 30 minuten geroerd. Het
 mengsel werd vervolgens op 400 ml fijngemaakt ijs gegoten. De gevormde vaste stof
 werd afgefiltreerd en vervolgens in EtOAc opgelost. Het overgebleven water werd
 10 verwijderd en de organische laag werd met 300 ml pekkel gewassen, op magnesiumsul-
 faat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 12,5 g van het in
 de titel genoemde product als een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 6,85 (s, 1H), 5,7-5,4 (s breed, 2H).

15

Bereiding 402,6-dibroom-3-nitropyridine-4-ylamine

Geconcentreerd zwavelzuur (250 ml) werd in een oliebad verhit totdat de
 temperatuur van het zuur 47°C bereikte. 2,6-dibroompyridine-4-yl-N-nitroamine (34,0
 20 g, 114,5 mmol) werd in porties toegevoegd over een tijdsperiode van 35 minuten. De
 temperatuur van het mengsel steeg geleidelijk tijdens de periode van toevoeging totdat
 deze 56°C aan het einde bereikte. Het mengsel werd bij 53-55°C gedurende 1 uur ge-
 roerd. Wanneer de reactie eenmaal voltooid was werd het reactiemengsel in een ijsbad
 gekoeld en op ~2 l fijngemaakt ijs onder roeren gegoten. Het product precipiteerde en
 25 werd afgefiltreerd. Het product werd bij een andere batch 00110916-140-001 gevoegd
 die afkomstig was van een identieke reactie van dezelfde schaal. Het ongezuiverde
 natte aminopyridine werd in 700 ml EtOAc opgelost en de waterige laag werd afge-
 scheiden. De organische laag werd met water (2 x 150 ml), met 1 x 150 ml aq.
 NaHCO₃, met pekkel (2 x 150 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en onder
 30 verminderde druk geconcentreerd, waarbij 28 g van de in de titel genoemde verbinding
 werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 7,3-7,2 (s breed, 1H), 7,55 (s, 2H).

Bereiding 41N-2,N-4-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine

2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-ylamine (6,5 g, 21,9 mmol) werd in
 5 geconcentreerd HCl (100 ml) gesuspenseerd en tot 0°C gekoeld, vervolgens werd
 natriumnitriet (7,5 g, 109 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 30 minuten
 geroerd en werd vervolgens tot kamertemperatuur opgewarmd. 100 ml van het ge-
 koelde water werd toegevoegd en het mengsel werd met 100 ml ethylacetaat geëxtra-
 heerd. De organische laag werd met 100 ml water gewassen, op magnesiumsulfaat ge-
 10 droogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 5,8 g 2,6-dibroom-3-
 nitro-4-chloorpyridine als een oranje olie werd verkregen. De olie werd in 80 ml THF
 opgelost en tot 0°C gekoeld. Benzylamine (94,9 ml, 44,9 mmol) werd in 20 ml THF
 opgelost en druppelsgewijs toegevoegd aan het reactiemengsel, gevolgd door kalium-
 carbonaat (6,6 g, 48,2 mmol). Het mengsel werd tot kamertemperatuur opgewarmd en
 15 werd vervolgens gedurende een nacht bij 50°C verhit. Wanneer de reactie eenmaal
 voltooid was werd het mengsel verdeeld in water (150 ml) en ethylacetaat (100 ml). De
 organische laag werd met 200 ml water en 200 ml pekkel gewassen. Op magnesium-
 sulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt. 100 ml ethanol werd
 toegevoegd en het mengsel werd gedurende 5 minuten aan sonicatie onderworpen en in
 20 de zuurkast gedurende een nacht achtergelaten. Het precipitaat werd afgefiltreerd en
 met 30 ml ethanol gewassen, waarbij 4,56 g van de in de titel genoemde verbinding als
 een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 9,6-9,4 (m breed, 2H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,2 (s, 1H), 4,8 (d, 2H),
 25 4,45 (d, 2H).

LRMS (ES⁺) m/z 413,415 [MH]⁺.

Bereiding 42N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-vinylpyridine-2,4-diamine

30 N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-vinylpyridine-2,4-diamine (2 g, 5 mmol) werd
 in THF (60 ml) opgelost en vinyltributyltin (3,4 g, 10,8 mmol), palladiumacetaat (350
 mg, 10 gew.%) en trifenylfosfine (380 mg) werden toegevoegd. Het mengsel werd met
 argon ontgast en werd vervolgens gedurende een nacht tot 80°C verhit. Het oplosmid-

del werd in vacuo verwijderd en het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel gebruikmakend van 10% ethylacetaat in pentaan als elutiemiddel, waarbij 1,9 g van de in de titel genoemde verbinding als een oranje vaste stof werd verkregen.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 9,65 (s breed, 1H), 9,4 (s breed, 1H), 7,45-7,2 (m, 10H), 6,5-6,4 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,55 (d, 2H).

LRMS (ES^+) m/z 361 $[\text{MH}]^+$

10 Bereiding 43

4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbaldehyd

N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-vinylpyridine-2,4-diamine (800 mg, 2 mmol) werd in 10 ml tetrahydrofuran en 30 ml water opgelost en vervolgens werd osmium-tertoxide (60 mg, 0,2 mmol) toegevoegd, gevolgd door natriummetaperjodaat (1,2 g, 5,6 mmol). Het mengsel werd bij kamertemperatuur gedurende een nacht geroerd. Het mengsel werd verdeeld in water (30 ml) en ethylacetaat (30 ml), de organische laag werd met 50 ml pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% ethylacetaat in pentaan als het elutiemiddel, waarbij 450 mg van de in de titel genoemde verbinding als een oranje vaste stof werd verkregen.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 9,78 (s, 1H), 9,55 (s breed, 1H), 9,3 (s breed, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 7,62 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,9 (d, 2H), 4,6 (d, 2H).

LRMS (ES^+) m/z 363 $[\text{MH}]^+$.

25

Bereiding 44

N-2,N-4-dibenzyl-6-morfoline-4-ylmethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbaldehyd (150 mg, 0,41 mmol) werd opgelost in 15 ml dichloormethaan bij kamertemperatuur en 2-methoxyethylamine (43 mg, 0,49 mmol) werd toegevoegd, gevolgd door azijnzuur (25 mg, 0,41 mmol). Het mengsel werd gedurende 5 minuten geroerd en vervolgens werd natrium-triacetoxyboronhydride (130 mg, 0,62 mmol) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. 20 ml water werd aan het mengsel toege-

30

voegd en vervolgens werd de organische laag geïsoleerd, met 20 ml water gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 180 mg van de in de titel genoemde verbinding als een oranje gom werd verkregen.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 9,55 (s breed, 1H), 9,4 (s breed, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,19 (s, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 2,35 (m, 4H).
LRMS (ES^+) m/z 434 $[\text{MH}]^+$.

10 Bereiding 45N-2,N-4-dibenzyl-6-morfoline-4-ylmethylpyridine-2,3,4-triamine

N-2,N-4-dibenzyl-6-morfoline-4-ylmethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine (190 mg, 0,43 mmol) werd in 30 ml methanol opgelost en Raney-nikkel (40 mg, 20 gew.%) werd toegevoegd, vervolgens werd het mengsel bij kamertemperatuur onder een druk van 80 psi waterstof gedurende 1 uur geroerd. Na voltooiing werd het mengsel door Arbocel gefiltreerd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 180 mg van de in de titel genoemde verbinding als een groene olie werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\square$ 7,4-7,2 (m, 10H), 6,1 (s, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,3 (m, 6H), 2,4-2,2 (s breed, 2H), 2,15 (m, 4H).
LRMS (ES^+) m/z 417 $[\text{MH}]^+$.

20

Bereiding 46N-2,N-4-dibenzyl-6-ethylpyridine-2,3,4-triamine

N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-vinylpyridine-2,4-diamine (300 mg, 0,75 mmol) werd in 20 ml tetrahydrofuran opgelost en Raney-nikkel (40 mg, 13 gew.%) werd toegevoegd, vervolgens werd het mengsel op kamertemperatuur onder een druk van 60 psi waterstof gedurende 1,5 uur geroerd. Na voltooiing werd het mengsel door Arbocel gefiltreerd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 230 mg van de in de titel genoemde verbinding werd verkregen.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\square$ 7,40-7,20 (m, 5H), 6,0 (s, 1H), 4,90-4,80 (s breed, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,55 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

Bereiding 471-(4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)ethanon

N-2,N-4-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4 diamine (800 mg, 1,94 mmol) werd in 40 ml tetrahydrofuran opgelost en vervolgens werd (1-ethoxyvenyl)-tri-n-butyltin (909 mg, 2,52 mmol) toegevoegd, gevolgd door palladiumacetaat (90 mg, op gewichtsbasis) en trifenylfosfine (100 mg, op gewichtsbasis) en het mengsel werd bij 80°C gedurende 1 uur geroerd. Wanneer de reactie eenmaal voltooid was werden 30 ml ethylacetaat en 40 ml van een oplossing van HCl 3N toegevoegd. Het mengsel werd flink geroerd gedurende 30 minuten bij 60°C. De organische laag werd afgescheiden, met 50 ml pekkel gewassen en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% ethylacetaat in pentaan, waarbij 680 mg van de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃): □ 9,55 (s breed, 1H), 9,35 (s breed, 1H), 7,40-7,0 (m, 10H), 6,75 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 2,50 (s, 3H).

LRMS (ES⁺) m/z 377 [MH]⁺.

20 Bereiding 48N-2,N-4-dibenzyl-6-difluormethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbaldehyd (250 mg, 0,69 mmol) werd in 15 ml dichloormethaan opgelost en tot 0°C afgekoeld en vervolgens werd bis(2-methoxyethyl)aminozweveltrifluoride (611 mg, 2,76 mmol) toegevoegd en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 3 uur geroerd. Wanneer de reactie eenmaal voltooid was werd 30 ml water aan het mengsel toegevoegd en vervolgens werd de organische laag geïsoleerd met 30 ml van een verzadigde oplossing van kaliumcarbonaat en met pekkel gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt en het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% ethylacetaat in pentaan, waarbij 220 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\square$ 9,60 (s breed, 1H), 9,3 (s breed, 1H), 7,4-7,2 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 6,35-6,05 (9t, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,50 (d, 2H).

LRMS (ES^+) m/z 385 $[\text{MH}]^+$.

5 Bereiding 49

4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbonitril

N-2,N-4-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (500 mg, 1,21 mmol) werd in 10 ml toluen gesuspenderd en vervolgens werd tributyltincyanide (765 mg, 2,42 mmol) toegevoegd, gevolgd door palladiumacetaat (60 mg op gewichtsbasis) en trifenylfosfine (70 mg op gewichtsbasis) en het mengsel werd onderworpen aan microgolffverhitting bij 130°C gedurende 25 minuten. Wanneer de reactie eenmaal voltooid was werd het oplosmiddel in vacuo afgedampt en het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% ethylacetaat in pentaan, waarbij 408 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\square$ 9,65 (s breed, 1H), 9,30 (s breed, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 4,50 (d, 2H).

LRMS (ES^+) m/z 360 $[\text{MH}]^+$.

20

Bereiding 50

(4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)methanol

N-2,N-4-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (315 mg, 0,87 mmol) werd in 20 ml tetrahydrofuran gesuspenderd en tot 0°C afgekoeld en vervolgens werd natriumboorhydride (40 mg, 1,1 mmol) toegevoegd en het mengsel werd bij 0°C gedurende 15 minuten geroerd. Het mengsel werd in water (10 ml) en ethylacetaat (10 ml) verdeeld. De organische laag werd geïsoleerd, met 15 ml pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 315 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\square$ 9,50 (s breed, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 5,85 (s, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,35 (s, 2H).

LRMS (ES^+) m/z $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 51N-2,N-4-dibenzyl-6-broommethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

(4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)methanol (300 mg, 0,82 mmol) werd in 20 ml dichloormethaan opgelost en tot 0°C afgekoeld en vervolgens werd tri-fenylfosfine (237 mg, 0,91 mmol) toegevoegd, gevolgd door N-broomsuccinimide (161 mg, 0,82 mmol) en het mengsel werd bij 0°C gedurende 30 minuten geroerd en vervolgens tot kamertemperatuur opgewarmd en gedurende 2 uur geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt en het ongezuiverde residu werd door middel van kolom-chromatografie gezuiverd op silicagel onder toepassing van 20% ethylacetaat in pentaan, waarbij 220 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃): □ 9,59 (s breed, 1H), 9,40 (s breed, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,15 (s, 2H).

LRMS (ES⁺) m/z 427,429 [MH]⁺.

Bereiding 52N-2,N-4-dibenzyl-6-methoxymethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

N-2,N-4-dibenzyl-6-broommethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine (100 mg, 0,23 mmol) werd opgelost in 10 ml methanol en vervolgens werd natriummethoxide (25 mg, 0,46 mmol) toegevoegd, gevolgd door roeren bij 60°C gedurende een nacht. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het ongezuiverde materiaal werd in 10 ml dichloormethaan en 10 ml water verdeeld. De organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 80 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃): □ 9,59 (s breed, 1H), 9,40 (s breed, 1H), 7,40-7,20 (m, 10H), 6,20 (s, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

LRMS (ES⁺) m/z 379 [MH]⁺.

Bereiding 53N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-pyrazine-2-ylpyridine-2,4-diamine

N-2,N-4-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (100 mg/0,242 mmol), 2-tri-n-butylstannylpyrazine (116 mg/0,315 mmol), palladiumacetaat (15 mg) en trifenylfosfine (20 mg) werden in toluen (2 ml) opgelost en onderworpen aan microgolfbestraling bij 130°C gedurende 25 minuten in een Biotage-Initiator. De reactie werd op dezelfde schaal herhaald op twee verschillende gelegenheden. De drie reactiemengsels werden gecombineerd, met EtOAc (10 ml) verdund, met water (5 ml) gewassen en in vacuo geconcentreerd. Zuivering door middel van kolomchromatografie onder elutie met 10:1 pentaan:EtOAc leverde de in de titel genoemde verbinding (105 mg) als een gele vaste stof.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,60-4,65 (d, 2H), 4,90-4,95 (d, 2H), 7,20-7,40 (mult, 10H), 8,55-8,60 (mult, 2H), 9,40-9,50 (mult, 2H), 9,60 (mult, 1H);

LRMS (ESCI) m/z 413 [MH]⁺.

Bereiding 54N-2,N-4-dibenzyl-6-pyrazine-2-ylpyridine-2,3,4-triamine

N-2,N-4-dibenzyl-3-nitro-6-pyrazine-2-ylpyridine-2,4-diamine (105 mg/0,255 mmol) werd in MeOH (20 ml)/THF (20 ml) opgelost. Raney-nikkel (30 mg) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd onder een druk van 80 psi waterstof bij kamertemperatuur gedurende 5 uur gebracht. Gefiltreerd door Celite en geconcentreerd in vacuo leverde dit de in de titel genoemde verbinding (95 mg) als een lichtgroene olie.

LRMS (ESCI) m/z 383 [MH]⁺, 381 [MH]⁻.

Bereiding 556-Allyl-N2,N4-dibenzyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

N²*,N⁴*-Dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (1 g, 2,4 mmol) werd geroerd in watervrij tetrahydrofuran (20 ml) en de oplossing werd met stikstof ontgast voorafgaande aan de toevoeging van palladiumacetaat (109 mg, 0,48 mmol) en allyltributyltin (1,1 ml, 3,6 mmol). Het reactiemengsel werd ontgast gedu-

rende 10 minuten voorafgaande aan de verhitting van de suspensie bij 80°C gedurende 16 uur. De suspensie werd tot omgevingstemperatuur afgekoeld en in vacuo geconcentreerd en rechtstreeks gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met pentaan:EtOAc, 9:1, waarbij de in de titel genoemde verbinding als
 5 een gele vaste stof werd verkregen (696 mg, 77%).

¹H-NMR (CDCl₃) □ 3,23-3,25 (d, 2H), 4,47-4,49 (d, 2H), 4,81-4,82 (d, 2H), 5,07-5,14 (m, 2H), 5,89-5,99 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 11H);
 LRMS (ES) m/z 75 [MH]⁺.

10

Bereiding 56

(4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)aceetaldehyd

6-Allyl-N2,N4-dibenzyl-3-nitropyridine-2,4-diamine (1,0 g, 2,7 mmol) werd in een mengsel van 15 ml tetrahydrofuran en 30 ml water gesuspenderd. Na de
 15 toevoeging van kaliumosmaat (148 mg, 0,4 mmol) en natriumperjodaat (1,17 g, 5,4 mmol) werd de oplossing flink geroerd bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten. Ethylacetaat (20 ml) werd aan het reactiemengsel toegevoegd en de fasen werden verdeeld, het organische extract werd op magnesiumsulfaat gedroogd, in vacuo geconcentreerd en gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica, onder elutie met
 20 100% EtOAc, waarbij 3-(4,6-bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)propaan-1,2-diol (992 mg, 91%) werd verkregen. Het dioltussenproduct werd in 20 ml aceton bij aanwezigheid van natriumperjodaat (1,17 g, 5,5 mmol) geroerd. Na 2 uur werd de oplossing tussen EtOAc en water verdeeld, het organische extract werd op magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een oranje
 25 olie werd verkregen (962 mg, 96%).

¹H-NMR (CDCl₃) □ 3,49 (d, 2H), 4,49-4,50 (d, 2H), 4,65-4,66 (d, 2H), 7,52-7,90 (m, 11H), 10,03 (s, 1H);
 LCMS (APCI⁺) RT@3,74 min, m/z 409 [MH]⁺.

30

Bereiding 572-(4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)ethanol

(4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)aceetaldehyd (250 mg, 0,66 mmol) werd in 15 ml dichloormethaan geroerd. Natriumboorhydride (38 mg, 0,99 mmol) werd toegevoegd en de oplossing werd bij omgevingstemperatuur gedurende een nacht geroerd. Het reactiemengsel werd tussen DCM en water verdeeld. Het organische materiaal werd op magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij een ongezuiverde vaste stof werd verkregen die door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met pentaan:EtOAc, 4:1 tot 1:1 gezuiverd werd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen (134 mg, 53%).

¹H-NMR (CDCl₃) □ 2,68-2,70 (t, 2H), 3,83-3,86 (t, 2H), 4,49-4,51 (d, 2H), 4,72-4,74 (d, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 10H), 9,50-9,54 (bd, 2H);
LRMS (ES) m/z 379 [MH]⁺.

Bereiding 58N2,N4-Dibenzyl-6-(2-methoxyethyl)-3-nitropyridine-2,4-diamine

2-(4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)ethanol (134 mg, 35 mmol) werd in een mengsel van dichloormethaan (15 ml) en triethylamine (59 µl, 0,43 mmol) gesuspenderd en de oplossing werd in een ijsbad tot 5°C afgekoeld. Methaansulfonylchloride (33 µl, 0,43 mmol) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd bij omgevingstemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Een verdere portie van 10 ml DCM werd toegevoegd, het organische materiaal werd met 2 x K₂CO₃ (10% aq oplossing) gewassen, gedroogd en geconcentreerd, waarbij een ongezuiverde olie werd verkregen. Het mesylaattussenproduct werd in aceton (20 ml) gesuspenderd en natriummethoxide (96 mg, 1,7 mmol) werd toegevoegd, waarbij het mengsel onder terugvloei-cooling gedurende 1 uur werd verhit. Het resterende oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, DCM werd toegevoegd en de oplossing werd met 2 x H₂O gewassen. De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd, geconcentreerd en door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met Pent:EtOAc, 8:1 tot 4:1 gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele olie werd verkregen (68 mg, 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 2,70-2,73 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,64-3,67 (t, 2H), 4,49-4,50 (d, 2H), 4,81-4,82 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 10H), 9,40-9,48 (bd, 2H);
LRMS (ES) m/z 393 $[\text{MH}]^+$.

5 Bereiding 59

$\text{N}^*2^*, \text{N}^*4^*$ -Dibenzyl-6-(2-methoxyethyl)pyridine-2,3,3-triamine

$\text{N}^*2^*, \text{N}^*4^*$ -Dibenzyl-6-(2-methoxyethyl)-3-nitropyridine-2,4-diamine (65 mg, 0,17 mmol) werd in THF (10 ml) bij aanwezigheid van Raney-nikkel (20 gew.%, 13 mg) geroerd. Het mengsel werd bij kamertemperatuur onder een druk van 60 psi
10 waterstof gedurende 2 uur geroerd en werd vervolgens op een Arbocel-pad gefiltreerd en met 2 x THF gewassen. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een bruine olie (47 mg, 78%) werd verkregen. Deze verbinding werd onmiddellijk gebruikt in de volgende stap zonder verdere zuivering.

15 LRMS (ES) m/z 363 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 60

1-Benzyl-4-benzylamino-6-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

$\text{N}^*2^*, \text{N}^*4^*$ -Dibenzyl-6-(2-methoxyethyl)pyridine-2,3,3-triamine (47 mg,
20 0,13 mmol) werd in acetonitril (5 ml) geroerd. N,N-Carbodiimidazol werd toegevoegd (105 mg, 0,65 mmol) en het mengsel werd onder terugvloei koeling gedurende 16 uur verhit. De oplossing werd in vacuo geconcentreerd en rechtstreeks gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica, onder elutie met 100% DCM tot 96:4, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtbruine vaste stof werd verkregen (32
25 mg, 64%), aanwezig in de vorm van een 3:2-mengsel met het isomere 1-deazapurine.

LRMS (ES) m/z 389 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 61

$\text{N}2, \text{N}4$ -Dibenzyl-6-[2-(2-methoxyethylamino)ethyl]-3-nitropyridine-2,4-diamine

$\text{N}^*2^*, \text{N}^*4^*$ -Dibenzyl-3-nitro-6-vinylpyridine-2,4-diamine (50 mg, 0,14 mmol) werd in 2-methoxyethylamine (1 ml) gesuspenderd en het mengsel werd gedurende 1 uur onder terugvloei koeling verhit. De overmaat aan reagentia werd in vacuo

verwijderd, het residu werd in DCM (10 ml) opgelost, met 2 x H₂O gewassen, gedroogd en geconcentreerd. Het ongezuiverde materiaal werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica, onder elutie met DCM:MeOH, 92:8, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele olie werd verkregen (58 mg, 96%).

5

¹H-NMR (CDCl₃) □ 2,75-2,80 (m, 4H), 2,96-3,00 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,48-3,51 (t, 2H), 4,48-4,49 (d, 2H), 4,76-4,78 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 10H), 9,41-9,51 (dt, 2H);

LRMS (ES) m/z 436 [MH]⁺.

10

Bereiding 62

[2-(4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-yl)ethyl](2-methoxyethyl)carbaminezuurtert-butylester

N^{*}2^{*},N^{*}4-Dibenzyl-6-[2-(2-methoxyethylamino)ethyl]-3-nitropyridine-

15 2,4-diamine (150 mg, 0,34 mmol) werd in DCM (10 ml) gesuspenseerd en de oplossing werd tot 0°C gekoeld voorafgaande aan de druppelsgewijze toevoeging van boc-anhydride (95 µl, 0,41 mmol) als een oplossing in 5 ml DCM. Men liet het mengsel tot kamertemperatuur opwarmen en na 1 uur werd het mengsel geblust met 10 ml H₂O. Het organische extract werd gedroogd en geconcentreerd in vacuo, waarbij de in de
20 titel genoemde verbinding als een gele olie werd verkregen (170 mg, 92%).

¹H-NMR (CDCl₃) □ 1,41 (s, 9H), 2,68 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (bs, 2H), 3,50 (m, 4H), 4,47-4,48 (d, 2H), 4,80-4,81 (d, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 10H);

LRMS (ES) m/z 536 [MH]⁺.

25

Bereiding 63

N2,N4-Dibenzyl-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-2,4-diamine

Butyllithium (12,8 ml, 20,5 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van oxazol (1,13 ml, 17,1 mmol) in droog THF (20 ml) bij
30 -78°C (droog ijs/acetonbad) onder instandhouding van een toevoersnelheid die zodanig laag was dat de reactietemperatuur de -60°C niet overschreed. De oplossing werd op deze temperatuur gedurende 10 minuten geroerd en vervolgens werd een oplossing van zinkchloride (5,00 g, 36,7 mmol) in THF (30 ml) druppelsgewijs toegevoegd. De op-

lossing werd gedurende 15 minuten bij -78°C geroerd en vervolgens werd het koelbad verwijderd en het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen.

Een portie van 19 ml van het reactiemengsel werd toegevoegd door middel van een spuit aan een vooraf dichtgesmolten en met stikstof gespoeld microgolflesje (Biotage, 10-20 ml) dat N*2*,N*4*-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (1,11 g, 2,68 mmol) en palladiumbis(trifenyfosfine)dichloride (373 mg, 0,53 mmol) bevatte. Het flesje werd verhit onder microgolfbestraling (Biotage, Initiator 8) gedurende 15 minuten bij 130°C. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd en vervolgens tussen 2-methyl-THF (80 ml) en een verzadigde ammoniumchlorideoplossing (80 ml) verdeeld. Het mengsel werd gefiltreerd en vervolgens overgebracht naar een scheitrechter. De lagen werden gescheiden en vervolgens werd de waterige laag met meer 2-methyl-THF (50 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt. De verkregen bruine vaste stof werd met EtOAc getritureerd en de vaste stof werd verzameld door middel van filtratie en vervolgens met EtOAc gewassen, waarbij het product als een bruine vaste stof werd verkregen (1,03 g, 96%).

¹H-NMR (CDCl₃) □ 4,59 (d, J=5,47 Hz, 2H), 4,91 (d, J=5,47 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,21 - 7,47 (m, 11H), 7,78 (s, 1H), 9,31 - 9,44 (m, 1H), 9,54 - 9,63 (m, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 402 [MH]⁺.

Bereiding 64

N2,N4-Dibenzyl-6-oxazol-2-ylpyridine-2,3,4-triamine

N*2*,N*4*-Dibenzyl-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-2,4-diamine (1,02 g, 2,54 mmol) werd in THF (60 ml) opgelost en vervolgens werd MeOH (60 ml) toegevoegd. De oplossing werd gehydrogeneerd op Raney-nikkel (210 mg, 0,25 mmol) onder een stikstofatmosfeer (80 psi) gedurende 1 uur. Het reactiemengsel werd door een Celite-pad gefiltreerd en werd vervolgens afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een bruine gom werd verkregen (944 mg, 100%). Deze werd zonder verdere zuivering verder verwerkt vanwege voorzorgen die men moest nemen vanwege de stabiliteit.

LCMS R_t = 2,41 m/z 372 [MH]⁺.

Bereiding 65N2,N4-Dibenzyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-3-nitropyridine-2,4-diamine

N-Methylimidazol (0,728 ml, 9,18 mmol) werd in droog THF (25 ml) opgelost en vervolgens werd de oplossing tot -15°C (ijs/zoutbad) gekoeld. n-Butyllithium in hexaan (6,31 ml, 10,1 mmol) werd druppelsgewijs aan de oplossing toegevoegd (de kleur veranderde van kleurloos in geel). De oplossing werd geroerd gedurende 1 uur bij -15°C en vervolgens werd een oplossing van watervrij zinkchloride (5,00 g, 36,7 mmol) in droog THF (35 ml) druppelsgewijs toegevoegd. De oplossing werd bij -15°C gedurende 1 uur geroerd en men liet de oplossing tot kamertemperatuur opwarmen en vervolgens werd deze gedurende nog 1 uur geroerd.

Een portie (16 ml) van de oplossing werd toegevoegd aan een vooraf dichtgesmolten en met stikstof gespoeld microgolflesje (Biotage, 2,0-5,0 ml), dat N*2*,N*4*-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (400 mg, 0,968 mmol) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (136 mg, 0,193 mmol) bevatte. Het flesje werd onder microgolfbestraling (Biotage Initiator 8) gedurende 15 minuten bij 130°C verhit. Het reactiemengsel werd in vacuo geconcentreerd. Het residu werd tussen EtOAc (15 ml) en 2M ammoniaoplossing (15 ml) verdeeld. Het hoofdaandeel van de waterige fase werd verwijderd onder toepassing van een scheitrechter (kleine hoeveelheid emulsie tussen de lagen). De organische lagen werden met meer 2M ammoniaoplossing (15 ml) gewassen en vervolgens met pekkel (15 ml) gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt. Het ongezuiverde materiaal werd op een kolom Isco Companion op een silicakolom (12 g, Redisep) opgebracht. Geëluëerd werd met EtOAc:heptaan, waarbij het gradiënt lineair werd verhoogd van 20:80 tot 60:40 over 8 kolomvolumina en vervolgens isocratisch bij 60:40 over 4 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen (240 mg, 60%).

¹H-NMR (CD₃OD) □ 3,88 (s, 3H), 4,67 (d, J=5,48 Hz, 2H), 4,83 (d, J=5,48 Hz, 2H), 6,92 (d, J=1,17 Hz, 1H), 7,14 (d, J=1,17 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,26-7,42 (m, 10H), 9,43-9,66 (m, 2H).

LRMS (ES⁺) m/z 415 [MH]⁺.

Bereiding 66N2,N4-Dibenzyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)pyridine-2,3,4-triamine

N*2*,N*4*-Dibenzyl-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-3-nitropyridine-2,4-diamine (0,235 g, 0,567 mmol) werd in THF (10 ml) opgelost en vervolgens werd MeOH (10 ml) toegevoegd. De oplossing werd op Raney-nikkel (0,050 g, 0,58 mmol) onder een stikstofatmosfeer (80 psi) gedurende 1 uur gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een Celite-pad en werd vervolgens afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtgroene vaste stof (218 mg, 100%) werd verkregen. Deze werd zonder verdere zuivering naar de volgende bewerking genomen uit voorzorg met betrekking tot de stabiliteit.

LCMS $R_t = 2,22$ m/z 385 $[MH]^+$

Bereiding 67(2,6-Dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

Een oplossing van ethylchloorformiaat (5,96 g) in watervrij 2-methyl-THF (50 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van 2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-ylamine (15,00 g) en triethylamine (10.1 g) in watervrij 2-methyl-THF (100 ml) bij 0°C, onder instandhouding van de toevoersnelheid zodanig dat de reactietemperatuur de 5°C niet oversteeg. Het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen en men roerde onder stikstof gedurende 1 uur. Een verdere portie van ethylchloorformiaat (0,54 g) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende nog een uur geroerd. Water (50 ml) werd toegevoegd en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd met EtOAc (50 ml) geëxtraheerd en de gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt tot een bruine vaste stof. Deze vaste stof werd vooraf geabsorbeerd op silica (~19 g) en werd vervolgens op een Isco Companion op een silicakolom van 330 g, Redisep) opgebracht onder elutie met EtOAc:heptaan. De gradiënt werd isocratisch in stand gehouden op 10:90 gedurende 1 kolomvolume (CV) en werd vervolgens lineair verhoogd van 10:90 tot 30:70 over 6 kolomvolumina. Dit leverde de in de titel genoemde verbinding (12,6 g) als een licht gele schuimachtige vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1,36 (t, $J=7,10$ Hz, 3H), 4,26 (q = 7,10 Hz, 2H), 7,95 (br, s, 1H), 8,59 (s, 1H),
LCMS $R_t = 3,22$ m/z 368, 370, 372 $[\text{MH}]^+$.

5 Bereiding 68

(2,6-Dibroom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

Kaliumcarbonaat (7,95 g) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van (2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (10,62 g) in aceton (100 ml). 5-(Chloormethyl)-2-methylpyridine (4,89 g) werd vervolgens toegevoegd, gevolgd door natriumjodide (5,18 g). Men liet het mengsel onder stikstof gedurende 18 uur roeren. Het reactiemengsel werd gefiltreerd, in vacuo geconcentreerd en vervolgens verdeeld tussen ethylacetaat (100 ml) en water (100 ml). De organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt, waarbij een donkerpurperen gom werd verkregen, die werd opgebracht en gechromatografeerd op een Isco Companion silica-kolom (330 g, Redisep) onder elutie met EtOAc:heptaan, waarbij de gradiënt lineair verhoogd werd van 40:60 tot 80:20 over 6 kolomvolumina. Dit leverde de in de titel genoemde verbinding (8,5 g) als een groene gom, die vast werd tot een lichtgroene vaste stof bij opslag.

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1,24 (t, $J=7,10$ Hz, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,19 (q, $J=7,10$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,19 (d, $J=8,20$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,20, 2,34$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=2,34$ Hz, 1H);
LCMS $R_t = 2,44$ m/z 473, 475, 477 $[\text{MH}]^+$.

25

Bereiding 69

(2-Amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

(2,6-Dibroom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester (6,00 g) werd opgelost in 2-methyltetrahydrofuran (60 ml). De oplossing werd in gelijke hoeveelheden gesplitst in 3 dicht te smelten vaten (Biotage, 10-20 ml). Waterige ammoniaoplossing ($0,88 \text{ g cm}^{-3}$, 20 ml) werd aan elk flesje (60 ml totaal) toegevoegd. De flesjes werden dichtgesmolten en vervolgens wer-

30

den de bi-fasische mengsels flink geroerd bij kamertemperatuur gedurende een nacht. De drie reactiemengsels werden gecombineerd en overgebracht naar een scheitrechter. Ethylacetaat (120 ml) en water (120 ml) werden toegevoegd. De fasen werden gescheiden en de organische fasen werden met pekkel (100 ml) gewassen. De organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en vervolgens tot een bruine gom afgedampt. De gom werd opnieuw in diethylether opgelost en vervolgens afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (5,4 g) als een schuimachtige gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,16-1,27 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,10-4,21 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,19 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,34 Hz, 1H),
LCMS $R_t = 1,94$ m/z 412 [MH]⁺.

15 Bereiding 70

[2-Amino-6-(4-methyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

Butyllithium (1,6 M in hexaan, 366 μ l) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4-methyloxazol (41 mg) in THF (0,5 ml) in een ReactiVial bij -78°C (droog ijs/acetonbad). De oplossing werd op deze temperatuur gedurende 10 minuten geroerd en vervolgens werd een oplossing van zinkchloride (199 mg) in THF (1 ml) druppelsgewijs toegevoegd. De oplossing werd gedurende 15 minuten bij -78°C geroerd en vervolgens werd het koelbad verwijderd en het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen. Deze zinkoxazoloplossing werd vervolgens via een spuit toegevoegd aan een vooraf dichtgesmolten en met stikstof gespoeld microgolflesje (Biotage, 0,5-2,0 ml) dat (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) en palladium-bis(trifenylfosfine)dichloride (34 mg) bevatte. Het flesje werd onder microgolfbestraling verhit (Biotage, Initiator 8) gedurende 15 minuten bij 60°C. Het reactiemengsel werd, werd vervolgens verdeeld tussen ethylacetaat (10 ml) en een verzadigde waterige oplossing van ammoniumchloride (10 ml). De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd met ethylacetaat (10 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden met pekkel (10 ml) gewassen en werden vervolgens op magnesiumsulfaat ge-

droogd en afgedampt. Het ongezuiverde materiaal werd op een kolom Isco Companion op een silicakolom (12 g, Redisep) opgebracht en gechromatografeerd, onder elutie met ethylacetaat met 4 kolomvolumina (CV) en vervolgens werd de gradiënt lineair verhoogd van 0 tot 5% methanol in ethylacetaat over 10 kolomvolumina. Dit leverde de in
5 de titel genoemde verbinding (69 mg) als een gele gom.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,11-1,25 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,13-4,23 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,16 (d, $J=7,80$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65-7,78 (m, 1H), 8,43 (s, 1H),
10 LCMS $R_t = 1,86$ m/z 413 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 71

5-Ethyloxazol

Ethyl-5-ethyloxazol-4-carboxylaat (3,5 g) werd in ethanol (45 ml) opgelost
15 en een oplossing van natriumhydroxide (2,07 g) in water (18 ml) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 16 uur geroerd. Het reactiemengsel werd gereduceerd tot ~20 ml en vervolgens werd geconcentreerd chloorwaterstofzuur toegevoegd, waarbij een pH van ~1-2 werd bereikt. Het reactiemengsel werd met CH_2Cl_2 3x30 ml geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten werden met een
20 verzadigde pekeloplossing gewassen, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een lichtgele vaste stof werd verkregen. Deze werd opgenomen in chinoline (3 ml) en 100 mg koper(II)oxide werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens verhit (oliebad 160°C) onder een enigszins verlaagde druk en een heldere vloeistof werd bij ongeveer $60-70^\circ\text{C}$ gedestilleerd. Dit leverde de in de titel genoemde
25 verbinding (790 mg) als een heldere olie.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,2 (t, 3H), 2,6 (q, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,7 (s, 1H).

Bereiding 72[2-Amino-6-(5-ethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in berei-
 5 ding 70 onder toepassing van 5-ethyloxazol (47 mg) en (2-amino-6-broom-3-nitropyri-
 dine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) bereid,
 waarbij het product (79 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,13-1,25 (m, 3H), 1,33 (t, J=7,61 Hz,
 10 3H), 2,56 (s, 3H), 280 (q, J=7,41 Hz, 2H), 4,13-4,22 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,31-6,45
 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,63-7,79 (m, 1H), 8,43 (s,
 1H),

LCMS R_t = 2,16 m/z 427 [MH]⁺.

15 Bereiding 735-Isopropyloxazol-4-carbonzuurethylester

Ethylisocyaanacetaat (4,52 g) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een
 geroerde suspensie van KOtBu in THF (35 ml) bij 0°C onder stikstof. Na voltooi-
 toevoeging werd de donkerbruine oplossing gedurende 30 minuten geroerd en vervol-
 20 gens werd een oplossing van isobutyrylchloride (2,1 ml) in THF (15 ml) druppelsge-
 wijs toegevoegd onder instandhouding van de temperatuur beneden ongeveer 10°C. Het
 reactiemengsel werd gedurende 1 uur geroerd en werd vervolgens tot droog afgedampt.
 Het residu werd behandeld met azijnzuur (1,14 ml) en met water (25 ml) en werd ver-
 volgens met ether (3x30 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde etherextracten werden
 25 met verzadigde pekkel gewassen, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt,
 waarbij een bruine olie werd verkregen die door middel van kolomchromatografie on-
 der elutie met 1% MeOH in dichloormethaan gezuiverd werd. Dit leverde de in de titel
 genoemde verbinding (1,91 g) als een kleurloze olie.

30 ¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,25 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 3,8 (m, 1H),
 4,35 (q, 2H), 7,7 (s, 1H),

LRMS m/z (API) 184 [MH]⁺, 367 [2MH]⁺.

Bereiding 745-Isopropyloxazol

5-Isopropyloxazol-4-carbonzuurethylester (1,89 g) werd opgenomen in een oplossing van 1N natriumhydroxide (10 ml) en ethanol (0,5 ml) en het mengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 16 uur geroerd. Een oplossing van 1N HCl (ongeveer 9 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende enkele minuten geroerd. Een witte vaste stof kristalliseerde uit en werd door middel van filtratie verzameld. Na drogen werd deze vaste stof opgenomen in chinoline (3 ml) en koperoxide (120 mg) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm verhit, waarbij men de oliebadtemperatuur langzaam verhoogde tot ongeveer 170°C. Een heldere vloeistof destilleerde, waarbij een mengsel van het gewenste product en chinoline werd verkregen. De olie werd vervolgens opnieuw gedestilleerd bij een lagere druk (~180 mbar) en temperatuur van (70°C), waarbij de in de titel genoemde verbinding (260 mg) als een heldere olie werd verkregen.

15

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,24 (d, 6H), 2,96 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,7 (s, 1H).

Bereiding 75

[2-Amino-6-(5-isopropyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 5-isopropyloxazol (54 mg) en (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) bereid, waarbij het product (48 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,13-1,26 (m, 3H), 1,34 (d, J=6,63 Hz, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,04-3,15 (m, 1H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,63-7,76 (m, 1H), 8,43 (s, 1H),
LCMS R_t = 2,30 m/z 441 [MH]⁺.

Bereiding 76[2-Amino-6-(4,5-dimethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in berei-
 5 ding 70 onder toepassing van 4,5-dimethyloxazol (47 mg) en (2-amino-6-broom-3-ni-
 tropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) be-
 reid, waarbij het product (75 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,03-1,26 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,37
 10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,09-4,26 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,16 (d, J=7,80 Hz,
 1H), 7,21 (s, 1H), 7,62-7,83 (m, 1H), 8,42 (s, 1H),
 LCMS R_t = 2,12 m/z 427 [MH]⁺.

Bereiding 7715 Oxazol-4-ylmethanol

DIBAL-H (56 ml van een 1,0 M oplossing in toluen) werd druppelsgewijs
 toegevoegd over een tijdsperiode van 15 minuten aan een oplossing van oxazol-4-car-
 bonzuurethylester (7,50 g, 53,1 mmol) in THF (140 ml bij -78°C. De verkregen oplos-
 sing werd bij -78°C gedurende 30 minuten geroerd en vervolgens een verdere hoeveel-
 20 heid DIBAL-H (56 ml van een 1,0 M oplossing in toluen, 56,0 mmol) werd over een
 tijdperiode van 15 minuten toegevoegd. Het reactiemengsel liet men verder langzaam
 opwarmen van -78°C tot kamertemperatuur gedurende een tijdsperiode van 16 uur. De
 verkregen heldergele oplossing werd gekoeld tot 0°C in een ijsbad en natriumsulfaat.
 10 H₂O (15,9 g - gewicht gelijk aan dat van het toegevoegde DIBAL-H) werd in kleine
 25 porties toegevoegd (men dient ervoor te zorgen dat de toevoeging langzaam moet ge-
 schieden om een exotherm te verhinderen.) teneinde precipitatie van aluminiumzouten
 te veroorzaken. Het mengsel liet men opwarmen tot kamertemperatuur en na roeren
 gedurende 90 minuten werd de verkregen suspensie door een laag Celite gefiltreerd. De
 Celite-plug werd gespoeld met dichloormethaan (3x100 ml) en methanol (2x100 ml) en
 30 de filtraten werden gecombineerd. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk af-
 gedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (4,8 g) als een bruine olie werd
 verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 4,60 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

Bereiding 78

4-Methoxymethyloxazol

5 Oxazol-4-ylmethanol (750 mg) werd in watervrij THF (38 ml) opgelost en de oplossing werd tot 0°C gekoeld. Natriumhydride (365 mg, 9,1 mmol) werd vervolgens in kleine porties over een tijdsperiode van 4 minuten toegevoegd en na voltooiing van de toevoeging werd het reactiemengsel tot kamertemperatuur gedurende 30 minuten opgewarmd. Het reactiemengsel werd opnieuw gekoeld tot 0°C en methyltosylaat
10 (2,11 g) werd in kleine porties toegevoegd. Na voltooiide toevoeging werd het reactiemengsel tot kamertemperatuur opgewarmd en werd gedurende 16 uur geroerd. Het ongezuiverde reactiemengsel werd vooraf geabsorbeerd op silicagel en werd vervolgens gezuiverd door middel van ISCO combi-flashchromatografie (SiO₂; gradiëntelutie van MeOH, 2 tot 5% in DCM, 1% NH₃), waarbij de in de titel genoemde verbinding (473
15 mg) als een lichtgele vloeistof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3,41 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

20 Bereiding 79

[2-Amino-6-(4-methoxymethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 4-methoxymethyloxazol (110 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (200 mg) en
25 palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (68 mg) bereid, waarbij het product (107 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,11-1,29 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,47
30 (s, 3H), 4,09-4,24 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,13 (d, J=7,81 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H),
LCMS R_t = 1,62 m/z 443 [MH]⁺.

Bereiding 80(2-Amino-3-nitro-6-thiazol-2-ylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van thiazol (42 mg) en (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) bereid, waarbij het product (79 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,06-1,30 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,07-4,25 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 7,16 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,54 (d, J=3,12 Hz, 1H), 7,64-7,84 (m, 1H), 7,96 (d, J=3,12 Hz, 1H), 8,35-8,50 (m, 1H), LCMS R_t = 2,11 m/z 415 [MH]⁺.

Bereiding 812-Chloor-3-oxopentaaanzuurethylester

Sulfurylchloride (6,50 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan ethylpropionylacetaat (11,70 g) bij kamertemperatuur en het reactiemengsel werd gedurende 16 uur geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm gebracht gedurende een uur ter verwijdering van zeer vluchtig materiaal en vervolgens werd het residu onder 'hoog' vacuüm gedestilleerd, waarbij een olie werd verkregen die bij 75-79°C destilleerde onder een vacuüm van 6 Mbar (= 4,5 mm Hg), waarbij de in de titel genoemde verbinding (13,54 g) als een heldere olie werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,11 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,75 (q, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,80 (s, 1H).

Bereiding 824-Ethylloxazol-5-carbonzuurethylester

2-Chloor-3-oxopentaaanzuurethylester (13,5 g) werd opgelost in 75 ml 95%'s mierzuur. Ammoniumformiaat (27,6 g) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd onder terugvloeiokoeling onder stikstof gedurende 6 uur verhit. Na koeling tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel afgedampt en het residu werd met ether (3 x 50 ml) geëxtraheerd. Gecombineerde etherextracten werden met water en pekkel gewas-

sen, op magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij een ongezuiverde olie (9 g) werd verkregen. De olie werd gezuiverd door middel van chromatografie op silicagel onder elutie met $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1, waarbij de in de titel genoemde verbinding (3,77 g) als een lichtbruine olie werd verkregen.

5

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,25 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 4,41 (q, 2H), 7,85 (s, 1H).

Bereiding 83

10 4-Ethyloxazol-5-carbonzuur

4-Ethyloxazol-5-carbonzuurethylester (4,6 g) werd geroerd in een oplossing van 1N NaOH (25 ml) en ethanol (1 ml). Het reactiemengsel werd vervolgens bij kamertemperatuur gedurende 16 uur geroerd. Diethylether (25 ml) werd toegevoegd en vervolgens werd de waterige laag gescheiden en aangezuurd met behulp van 1N HCl
15 (26 ml). Een gele vaste stof werd gevormd die door filtratie werd verzameld, met water werd gewassen en vervolgens met n-pentaaan werd gewassen, waarbij de in de titel genoemde verbinding (2,6 g) als een witte vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,30 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 8,0 (s, 1H).

20

Bereiding 84

4-Ethyloxazol

4-Ethyloxazol-5-carbonzuur (1,2 g) werd opgenomen in chinoline (3 ml) en CuO (50 mg) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens tot 215-220°C
25 verhit en een kleurloos destillaat werd verzameld, waarbij de in de titel genoemde verbinding (621 mg) als een troebele olie werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,21 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H).

30

Bereiding 85[2-Amino-6-(4-ethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in berei-
 5 ding 70 onder toepassing van 4-ethyloxazol (47 mg) en (2-amino-6-broom-3-nitropyri-
 dine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) bereid,
 waarbij het product (74 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,09-1,22 (m, 3H), 1,25 (t, J=7,42 Hz,
 10 3H), 2,50 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 2H), 4,04-4,21 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,10
 (d, J=7,81 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 1H), 8,39 (s, 1H),
 LCMS R_t = 2,07 m/z 427 [MH]⁺.

Bereiding 8615 1-Broom-3-methylbutaan-2-on

Een oplossing van 3-methyl-2-butanon (5 g) in methanol (55 ml) werd tot
 -30°C gekoeld. Broom (2,97 µl) werd vervolgens druppelsgewijs toegevoegd en nadat
 de toevoeging eenmaal voltooid was werd het reactiemengsel opgewarmd tot kamer-
 temperatuur en werd gedurende 3,5 uur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens
 20 op water (100 ml) gegoten en werd met diethylether (2 x 100 ml) geëxtraheerd. De ge-
 combineerde extracten werden op magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en gecon-
 centreerd. Na opslag vormde het olieachtige residu twee lagen als twee verschillende
 oliën die gescheiden werden. De bodemlaag werd behouden, waarbij de in de titel ge-
 noemde verbinding (5,14 g) als een lichtgoudkleurige olie werd verkregen.

25

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,15 (d, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,95 (s,
 1H).

Bereiding 8730 4-Isopropyloxazol

1-Broom-3-methylbutaan-2-on (1,0 g) werd aan formamide (3,0 ml) toege-
 voegd en het reactiemengsel werd tot 110°C gedurende 6 uur verhit. Na koeling tot
 kamertemperatuur werd het reactiemengsel met een 40% oplossing van kalium-

hydroxide (10 ml) verdund, gedurende enkele minuten geroerd en vervolgens met diethylether (3 x 10 ml) geëxtraheerd. De etherextracten werden gecombineerd en werden zorgvuldig afgedampt. De verkregen bruine mobiele olie werd met n-pentaaan getritureerd en het oplosmiddel werd gedecanteerd. Deze werkwijze werd tweemaal herhaald en vervolgens werd overgebleven pentaan afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (65 mg) als een lichtbruine olie werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,30 (d, 6H), 2,85 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

10

Bereiding 88

[2-Amino-6-(4-isopropylloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 4-isopropylloxazol (54 mg) en (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) bereid, waarbij het product (71 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,10-1,22 (m, 3H), 1,27 (d, J=6,64 Hz, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,82-2,97 (m, 1H), 3,96-4,27 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,10 (d, J=7,81 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59-7,70 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), LCMS R_t = 2,23 m/z 441 [MH]⁺.

20

Bereiding 89

Benzyl(2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

Kaliumcarbonaat (5,57 g) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van (2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (7,44 g) in aceton (100 ml) en vervolgens werd benzylbromide (2,87 ml) toegevoegd, gevolgd door natriumjodide (3,63 g). Het mengsel liet men onder stikstof gedurende 36 uur roeren. Het reactiemengsel werd gefiltreerd ter verwijdering van geprecipiteerde witte vaste stoffen, het werd in vacuo geconcentreerd en vervolgens tussen ethylacetaat (100 ml) en water (100 ml) verdeeld. De organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en tot een gele olie afgedampt. Deze ongezuiverde olie werd op silicagel geadsorbeerd en werd

30

vervolgens gezuiverd door middel van chromatografie op Isco Companion op een silicakolom (80 g, Redisep) onder elutie met EtOAc:heptaan, door het lineair verhogen van de gradiënt van 10:90 tot 50:50. Dit leverde de in de titel genoemde verbinding (7,50 g) als een gele olie.

5

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,20 (t, 3H), 4,18 (q, 2H), 4,8 (br, s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 3H),
LRMS m/z (API) 458, 460, 462 [MH]⁺.

10 Bereiding 90(2-Amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

Benzyl(2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (7,50 g) werd opgelost in 2-methyltetrahydrofuran (15 ml) en de oplossing werd in een afsluitbaar vat gebracht. Geconcentreerde waterige ammoniaoplossing (15 ml) werd toegevoegd en het flesje werd vervolgens dichtgesmolten en het bifasische mengsel liet men flink roeren op kamertemperatuur gedurende 36 uur. Het reactiemengsel werd vervolgens overgebracht naar een scheitrechter en ethylacetaat (120 ml) en water (120 ml) werden toegevoegd. De fasen werden gescheiden en vervolgens werden de organische fasen met pekkel (100 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en tot een gele olie afgedampt. Na staan kristalliseerde een gele vaste stof uit. Deze werd verzameld door filtratie en met pentaan gewassen, waarbij de in de titel genoemde verbinding (6,64 g) als een gele vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,21 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,82 (br, s, 2H), 6,25 (br, s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H),
LRMS m/z (API) 395, 397 [MH]⁺.

Bereiding 91

[2-Amino-6-(4-methoxymethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 4-methoxymethyloxazol (114 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (200 mg) en palladiumbis(trifenyl-

fosfine)dichloride (71 mg) bereid, waarbij het product (160 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3H), 3,46 (s, 3H),
 5 4,12-4,22 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,92-5,03 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 6H),
 7,74 (s, 1H),
 LCMS R_t = 3,08 m/z 428 [MH]⁺.

Bereiding 92

10 Dimethyloxazol-4-ylmethanamine

Thionylchloride (5,51 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een gekoelde oplossing (0°C) van oxazol-4-ylmethanol (1,51 g) in dichloormethaan (50 ml) over een tijdsperiode van 5 minuten. De verkregen troebele oplossing werd gedurende 5 minuten op kamertemperatuur geroerd en werd vervolgens onder terugvloei-
 15 verhit. Na verhitting begon de oplossing helder te worden en nam een diepgele kleur aan. Na 10 minuten verhitten onder terugvloei-
 koeling werd de oplossing tot kamertemperatuur afgekoeld en de overmaat thionylchloride en oplosmiddel werden vervolgens onder verminderde druk afgedampt, waarbij de corresponderende chlorideverbinding werd verkregen die zonder verdere zuivering werd toegepast.

20 Dimethylamine (38 ml van een 2,0 M oplossing in THF) werd tot 0°C in een ijsbad gekoeld en een oplossing van het chloride (1,74 g) in droog THF (50 ml) werd in kleine porties over een tijdsperiode van 10 minuten toegevoegd. De verkregen suspensie liet men gedurende 16 uur reageren. Het oplosmiddel werd verwijderd, waar-
 bij een donkerbruine tot zwarte vaste stof werd verkregen die vervolgens vooraf geab-
 25 sorbeerd werd op silica en gezuiverd werd door middel van ISCO combi-flashchromatografie op silicagel onder elutie met 5 tot 15% MeOH in dichloormethaan met 10% NH₃. Dit leverde de in de titel genoemde verbinding (335 mg) als een donkerbruine stroperige olie.

30 ¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2,35 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Bereiding 93[2-Amino-6-(4-dimethylaminomethyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in berei-
 ding 70 onder toepassing van dimethyloxazol-4-ylmethylanine (128 mg), (2-amino-6-
 broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (200 mg) en palladium-
 bis(trifenylfosfine)dichloride (71 mg) bereid, waarbij het product (99 mg) als een gele
 gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3H), 2,32 (s, 6H),
 3,49 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 2H), 4,92-5,03 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,28-7,36 (m, 6H),
 7,68 (s, 1H),
 LCMS R_t = 1,86 m/z 441 [MH]⁺.

15 Bereiding 94{2-Amino-3-nitro-6-[1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine-4-yl}benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd bereid volgens het voorbeeld in
 bereiding 70 onder toepassing van 1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-imidazol
 (201 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (200
 mg) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (71 mg), waarbij het product (174 mg)
 als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0,04 (s, 9H), 0,87-0,94 (m, 2H), 1,19
 (t, J=7,03 Hz, 3H), 3,49-3,59 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,93 (s, 2H),
 6,18 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,53 (s, 1H).

Bereiding 95(2-Amino-6-methylsulfanyl-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

30 Natriummethaanthiolaat (180 mg) werd portiegewijs toegevoegd aan een
 geroerde oplossing van (2-amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbamine-
 zuurethylester (300 mg) in methanol:THF (3:1,4 ml). Het mengsel werd dichtgesmolten
 in een ReactiVial en men liet het mengsel bij kamertemperatuur roeren gedurende 2

uur. Het reactiemengsel werd met methanol verdund en werd vervolgens vooraf geabsorbeerd rechtstreeks op silicagel. Het ongezuiverde materiaal werd op de kolom gebracht op Isco Companion op een silicakolom (12 g, Redisep), onder elutie met EtOAc:heptaan, waarbij de gradiënt lineair werd verhoogd van 30:70 tot 50:50 over 6
 5 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (297 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1,04-1,22 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,96-4,24 (m, 2H), 4,35-4,55 (m, 1H), 5,03-5,17 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 7,12-7,47 (m, 6H),
 10 LCMS R_t = 3,29 m/z 363 [MH]⁺.

Bereiding 96

[2-Amino-6-(2-fluorfenyl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

2-Fluorfenylboronzuur (34 mg), koper(I)thiofeen-2-carboxylaat (79 mg) en
 15 palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (19 mg) werden aan een microgolflesje toegevoegd. Het flesje werd vervolgens met stikstof gespoeld en werd dichtgesmolten. Een oplossing van (2-amino-6-methylsulfanyl-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (42 mg) in watervrij THF (0,5 ml) werd vervolgens toegevoegd aan het flesje en het mengsel werd onder microgolfbestraling (CEM) gedurende 10 minuten bij
 20 100°C verhit. Het reactiemengsel werd vervolgens verdund met methanol en rechtstreeks door Arbocel gefiltreerd op een kationenuitwisselend patroon (Bakerbond, sulfonzuurgebonden fase, 1g). Het patroon werd met methanol (2 x 5 ml) gewassen ter verwijdering van verontreinigingen en vervolgens werd het product losgemaakt door elutie met ammonia in methanol (2M, 5 ml). De gewenste fracties werden
 25 gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (31 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,03-1,31 (m, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,91 (br s, 1H), 6,20 s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,07 (dd, J=1171, 8,20 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H),
 30 7,21-7,42 (m, 7H), 7,84-7,93 (m, 1H),
 LCMS R_t = 3,50 m/z 411 [MH]⁺.

Bereiding 97[2-Amino-6-(3-fluorfenyl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd bereid volgens het voorbeeld in bereiding 96 onder toepassing van 3-fluorfenylboronzuur, waarbij het product (18 mg) als een gele gom werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1,08-1,35 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 5,29 (br s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,04-7,17 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 7H), 7,43-7,55 (m, 1H), LCMS $R_t = 3,53$ m/z 411 $[\text{MH}]^+$.

10

Bereiding 98[2-Amino-6-(4-fluorfenyl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd bereid volgens het voorbeeld in bereiding 96 onder toepassing van 4-fluorfenylboronzuur, waarbij het product (28 mg) als een gele gom werd verkregen.

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1,19 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 5,33 (br s, 2H), 6,31 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 5H), 7,68-7,77 (m, 2H),

LCMS $R_t = 3,52$ m/z 411 $[\text{MH}]^+$.

20

Bereiding 99(2-Amino-6-methoxy-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

Natriumhydride (9 mg) werd zorgvuldig opgelost in methanol (0,5 ml) en deze oplossing werd vervolgens toegevoegd aan een oplossing van (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (50 mg) in THF (0,5 ml) bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd onder stikstof gedurende 2 uur geroerd en vervolgens werd de oplossing rechtstreeks geabsorbeerd op silicagel. Het mengsel werd gezuiverd door middel van chromatografie op een Isco Companion, onder elutie met ethylacetaat:heptaan, waarbij de gradiënt lineair werd verhoogd van 20:80 tot 60:40 over enkele kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (23 mg) als een gele gom werd verkregen.

30

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,15 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,97-4,32 (m, 2H), 4,42 (d, J=15,05 Hz, 1H), 5,21 (d, J=15,05 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,61 (br s, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H),
LCMS R_t = 3,19 m/z 347 [MH]⁺.

5

Bereiding 100

(2-Amino-6-ethoxy-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd bereid volgens het voorbeeld in bereiding 99 onder toepassing van ethanol, waarbij het product (31 mg) als een gebro-
ken witte vaste stof werd verkregen.

10

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,10-1,28 (m, 3H), 1,31 (t, J=7,03 Hz, 3H), 3,97-4,32 (m, 4H), 4,43 (d, J=15,83 Hz, 1H), 5,20 (d, J=15,83 Hz, 1H), 5,70-5,86 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H),

LCMS R_t = 3,36 m/z 361 [MH]⁺.

15

Bereiding 101

(2-Amino-6-propoxy-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in berei-
ding 99 bereid onder toepassing van propanol, waarbij het product (30 mg) als een ge-
broken witte vaste stof werd verkregen.

20

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0,95 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,07-1,33 (m, 3H), 1,62-1,79 (m, 2H), 3,95-4,29 (m, 4H), 4,44 (d, J=15,63 Hz, 1H), 5,20 (d, J=15,63
Hz, 1H), 5,67-5,90 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 7,25-7,41 (m, 5H),

25

LCMS R_t = 3,51 m/z 375 [MH]⁺.

Bereiding 102

(2-Amino-6-methylamino-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

Methylamine (40% oplossing in water) (0,055 ml) werd toegevoegd aan
een oplossing van (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuur-
ethylester (50 mg) in THF (0,5 ml) bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd
onder stikstof gedurende 16 uur geroerd en vervolgens werd de oplossing rechtstreeks

30

vooraf geabsorbeerd op silicagel. Het mengsel werd door middel van chromatografie op een Isco Companion gezuiverd, onder elutie met ethylacetaat:heptaan, waarbij de gradiënt lineair werd verhoogd van 20:80 tot 60:40 over enkele kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde
 5 verbinding (30 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,04-1,40 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,97-4,33 (m, 3H), 4,75-5,04 (m, 1H), 5,22-5,49 (m, 2H), 6,79 (br s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), LCMS R_t = 2,83 m/z 346 [MH]⁺.

10

Bereiding 103

(2-Amino-6-ethylamino-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 102 onder toepassing van ethylamine (70% oplossing in water) (0,051 ml) bereid,
 15 waarbij het product (35 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,05-1,37 (m, 6H), 3,23 (s, 2H), 3,93-4,35 (m, 3H), 4,84 (s, 1H), 5,17-5,52 (m, 2H), 6,75 (br s, 2H), 7,29-7,42 (m, 5H), LCMS R_t = 3,0 m/z 360 [MH]⁺.

20

Bereiding 104

(2-Amino-6-propylamino-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 102 onder toepassing van n-propylamine (0,052 ml) bereid, waarbij het product
 25 (35 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0,91 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,06-1,38 (m, 3H), 1,44-1,55 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,93-4,30 (m, 3H), 4,75-5,07 (m, 1H), 5,22-5,48 (m, 2H), 6,77 (br s, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H),

30 LCMS R_t = 3,16 m/z 374 [MH]⁺.

Bereiding 105(2-Amino-6-butylamino-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 102 onder toepassing van n-butylamine (0,063 ml) bereid, waarbij het product (39 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0,92 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,12-1,37 (m, 5H), 1,41-1,1 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,98-4,31 (m, 3H), 4,84 (s, 1H), 5,26-5,47 (m, 2H), 6,75 (br s, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H),
 10 LCMS R_t = 3,31 m/z 388 [MH]⁺.

Bereiding 106[2-Amino-6-(2-methoxyethylamino)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 102 onder toepassing van 2-methoxyethylamine (1,0 ml) en (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (150 mg) bereid, waarbij het product (121 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (t, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 5,25 (br, s, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H),
 20 LRMS m/z (API) 390 [MH]⁺, 388 [MH]⁻.

Bereiding 107(2,6-Dibroom-3-nitropyridine-4-yl)(6-trifluormethyl-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 68 onder toepassing van kaliumcarbonaat (1,50 g), (2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (2,0 g) in aceton (40 ml), 5-(chloormethyl)-2-trifluormethylpyridine (1,06 g) en natriumjodide (0,98 g) bereid. Dit leverde het product (2,79 g) als een gele olie.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H).

Bereiding 108

5 (2-Amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-trifluormethylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 69 onder toepassing van (2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)(6-trifluormethylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (2,75 g), waterig ammonia (11 ml) en 2-methyl-THF (11 ml) bereid. Dit leverde het product (1,92 g) als een gele olie.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (t, 3H), 4,11 (q, 2H), 4,95 (br, s, 2H), 6,41 (br, s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,65 (m, 1H).

15 Bereiding 109

(3-Cyaanbenzyl)(2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 68 onder toepassing van kaliumcarbonaat (1,50 g), (2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (2,0 g) in aceton (40 ml), 3-chloormethylbenzonitril (0,82 g) en natriumjodide (0,98 g) bereid. Dit leverde het product (2,62 g) als een gele olie.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (t, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,80 (br, s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

25 Bereiding 110

(2-Amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(3-cyaanbenzyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 68 onder toepassing van (3-cyaanbenzyl)(2,6-dibroom-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (2,32 g), waterig ammonia (10,2 ml) en 2-methyl-THF (10,2 ml) bereid. Dit leverde het product (1,51 g) als een gele vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 4,95 (br, s, 2H), 6,35 (br, s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 3H).

Bereiding 111

(2-Amino-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-4-yl)(6-trifluormethylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

5 De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van oxazol (30 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-trifluormethylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (30 mg) bereid, waarbij het product (61 mg) als een gele vaste stof werd verkregen.

10

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,10-1,31 (m, 3H), 4,02-4,30 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,82 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (d, J=5,47 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H),
LCMS R_t = 3,02 m/z 453 [MH]⁺.

15

Bereiding 112

[2-Amino-6-(4-methyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](6-trifluormethylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester

20 De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 4-methyloxazol (36 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(6-trifluormethylpyridine-3-ylmethyl)carbaminezuurethylester (100 mg) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (30 mg) bereid, waarbij het product (44 mg) als een gele vaste stof werd verkregen.

25 ¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,10-1,25 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,09-4,25 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,55 (d, J=1,17 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,21 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,03 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H),
LCMS R_t = 3,13 m/z 467 [MH]⁺.

30 Bereiding 113

(2-Amino-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-4-yl)(3-cyaanbenzyl)carbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van oxazol (33 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-

yl)(3-cyaanbenzyl)carbaminezuurethylester (100 mg) en palladiumbis(trifenylfosfine)-dichloride (33 mg) bereid, waarbij het product (67 mg) als een gele vaste stof werd verkregen.

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3H), 4,17 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,36 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,62 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,42 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,82 (s, 1H),
LCMS R_t = 2,93 m/z 409 [MH]⁺.

10 Bereiding 114

[2-Amino-6-(4-methyloxazol-2-yl)-3-nitropyridine-4-yl](3-cyaanbenzyl)carbaminezuurethylester

- De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 70 onder toepassing van 4-methyloxazol (40 mg), (2-amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)(3-cyaanbenzyl)carbaminezuurethylester (100 mg) en palladiumbis(trifenylfosfine)dichloride (30 mg) bereid, waarbij het product (65 mg) als een gele vaste stof werd verkregen.

- ¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,10-1,25 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,62 Hz, 1H), 7,54 (d, J=1,17 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,42 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H),
LCMS R_t = 3,04 m/z 423 [MH]⁺.

Bereiding 115

- 25 4-Amino-1-benzyl-6-broom-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

- (2-Amino-6-broom-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (50 mg, 0,13 mmol) werd in AcOH (3 ml) opgelost. IJzerpoeder (43 mg, 0,76 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd flink geroerd op kamertemperatuur gedurende 24 uur. Het reactiemengsel werd met EtOAc (20 ml) en water (10 ml) verdund. Het mengsel
30 werd gefiltreerd door Celite, gewassen door EtOAc (20 ml). De lagen werden gescheiden en de organische laag werd met water (10 ml), een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (2x10 ml) en met pekkel (10 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het ongezuiverde materiaal werd in pen-

taan getritureerd, gefiltreerd en in vacuo gedroogd bij 40°C, waarbij de in de titel genoemde verbinding (15 mg) als een beige vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 10,47 (br s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (br s, 2H), 4,94 (s, 2H);
LRMS (APCI en ES) m/z 319/321 [MH]⁺.

Bereiding 116

Benzyl(2,3-diamino-6-pyrazol-1-ylpyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

(2-Amino-3-nitro-6-pyrazol-1-ylpyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (65,4 mg, 0,171 mmol) werd in methanol (5 ml) opgelost en op Raney-nikkel (25 mg) bij kamertemperatuur onder een druk van 80 psi gedurende 1 uur gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd door een korte plug van Arbocel gefiltreerd en het filtraat werd vervolgens in vacuo afgedampt, waarbij 58 mg van de in de titel genoemde verbinding als een bruin residu werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □ 1,15 (m, 3H), 2,90 (s br, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,20 (s br, 2H), 6,28 (s br, 1H), 7,10 (s br, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 353 (MH⁺).

Bereiding 117

(2-Amino-3-nitro-6-[1,2,4]triazol-1-ylpyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

De in de titel genoemde verbinding werd volgens het voorbeeld in bereiding 116 bereid.

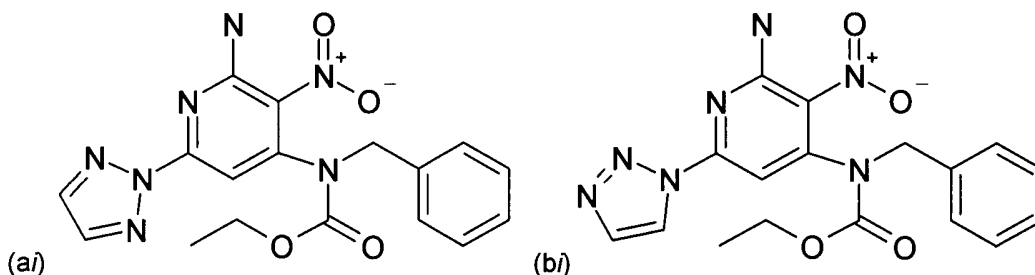
¹H-NMR (CDCl₃) □ 1,20 (t, 3H), 4,19 (kwart, 2H), 5,00 (s br, 2H), 6,37 (s br, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 8,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 384 (MS⁺).

Bereiding 118

(ai) (2-Amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-yl)pyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester
en

(bi) (2-Amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-1-yl)pyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

5



(2-Amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

(100 mg, 0,285 mmol) werd in acetonitril (10 ml) en 1,2,3-triazol (39,4 mg, 0,570 mmol) opgelost, waarna kaliumcarbonaat (78,8 mg, 0,570 mmol) werd toegevoegd. De gele oplossing werd bij 70°C gedurende 18 uur onder een atmosfeer van stikstof geroerd. Het verkregen donkeroranje reactiemengsel werd in vacuo afgedampt en het residu werd in EtOAc opgelost en met water geëxtraheerd. De organische extracten werden gecombineerd, op watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. De 2 structurele isomeren werden geïsoleerd door middel van autozuivering (chiraalpakkolom, 50:50 methanol:ethanol), waarbij 48,1 mg van (ai) (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-2-yl)pyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester en 34,9 mg van (bi) (2-amino-3-nitro-6-[1,2,3]triazol-1-yl)pyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester werden verkregen; beide als gele vaste stoffen.

20

¹H-NMR (CDCl₃) (ai) □ 1,19 (t, 3H), 4,18 (d, 2H), 5,00 (s br, 2H), 6,62 (s br, 2H), 7,25-7,36 (m, 6H), 7,87 (s, 1H).

LRMS (ES⁺) m/z 384 (MH⁺).

25

¹H-NMR (CDCl₃) (bi) □ 1,21 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,02 (s br, 2H), 6,35 (s br, 2H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 8,40 (d, 1H).

LRMS (ES⁺) m/z 384 (MH⁺).

Bereiding 119[2-Amino-6-(4-fluorpyrazol-1-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester(2-Amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester

(100 mg, 0,285 mmol), 4-fluorpyrazol (24,5 mg, 0,285 mmol) en kaliumcarbonaat (118
 5 mg, 0,855 mmol) werden tezamen in 5 ml acetonitril onder stikstof geroerd. Het reactiemengsel werd onder terugvloeiakoeling gedurende 3 uur verhit en men liet het verder tot omgevingstemperatuur gedurende een nacht afkoelen.

Het oplosmiddel werd afgedampt en de dichloormethaan oplosbare portie van het residu werd gezuiverd door middel van chromatografie op silica, onder elutie
 10 met 1% methanol in dichloormethaan. De fracties die schoon materiaal met een R_f van 0,66 in hetzelfde elutiemiddel werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (106 mg) als een gele gom werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃), 400 MHz) □ 1,20 (brede singulet, 3H), 4,17 (brede singulet, 2H),
 15 4,95 (brede doublet, 2H), 6,38 (brede singulet, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,58 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).

LRMS (ES⁺) m/z 401 (MH⁺).

De volgende verbindingen werden bereid onder toepassing van een methode die identiek was aan die beschreven in bereiding 119.
 20

Bereiding 120[2-Amino-6-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,19 (brede singulet, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (s, 3H),
 25 4,16 (brede singulet, 2H), 4,94 (brede doublet, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,36 (brede singulet, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,32 (m, 5H).

LRMS (ES⁺) m/z 411 (MH⁺).

Bereiding 121

[2-Amino-6-(4-methylpyrazol-1-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester.

- ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,20 (brede singulet, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,16 (brede singulet, 2H), 4,95 (brede doublet, 2H), 6,39 (brede singulet, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 397 (MH⁺).

Bereiding 122

- 10 [2-Amino-6-(3-trifluormethylpyrazol-1-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,22 (brede singulet, 3H), 4,20 (brede singulet, 2H), 5,00 (brede doublet, 2H), 6,33 (brede singulet, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,45 (d, 1H).

- 15 LRMS (ES⁺) m/z 451 (MH⁺).

Bereiding 123

[2-Amino-6-(5-methyl-3-trifluormethylpyrazol-1-yl)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,22 (brede singulet, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,20 (brede singulet, 2H), 5,00 (breed, 2H), 6,29 (brede singulet, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (m, 5H).

LRMS (ES⁺) m/z 465 (MH⁺).

- 25 Bereiding 124

{2-Amino-6-[4-(2-hydroxyethyl)pyrazol-1-yl]-3-nitropyridine-4-yl}benzylcarbaminezuurethylester

- ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,20 (brede singulet, 3H), 2,78 (d, 2H), 3,85 (q, 2H), 4,18 (brede singulet, 2H), 4,98 (breed, 2H), 6,37 (brede singulet, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

LRMS (ES⁺) m/w 427 (MH⁺).

Bereiding 1251-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbon-
zuur(1-hydroxyiminoethyl)amide

CDI (52 mg, 0,32 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-benzyl-
 5 4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuur (80 mg,
 0,21 mmol) en Hunnigbase (83 μ l, 0,64 mmol) in droog DMF in een ReactiVial. Het
 flesje werd dichtgesmolten en het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 15
 minuten geroerd. N-Hydroxyaceetamidine (24 mg, 0,32 mmol) werd toegevoegd en het
 mengsel werd tot 60°C in een aluminiumblok verhit. Het mengsel liet men op deze
 10 temperatuur gedurende 3 uur roeren en men liet het verder afkoelen en het werd in
 vacuo geconcentreerd. Het residu werd tussen EtOAc (15 ml) en water (5 ml) verdeeld.
 De lagen werden gescheiden en de organische fase werd met pekkel (5 ml) gewassen.
 Op dit punt precipiteerde een bepaalde hoeveelheid vaste stof en deze werd in een
 scheitrechter achtergelaten. Deze werd in de organische fase met MeOH gewassen en
 15 vervolgens werden de organische fasen op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt,
 waarbij het uiteindelijke product als een witte vaste stof (120 mg, 130%) werd verkren-
 gen. Het materiaal bevatte waarschijnlijk anorganisch materiaal, maar werd verder ge-
 voerd met het oog op een zuivering in een volgende stap.

20 $^1\text{H-NMR}$ CD_3OD δ 1,94 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,16-7,46 (m, 11H).
 LCMS $R_t = 3,47$ m/z 431 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 126N2,N2-Dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine

25 2,6-Dibroom-4-amino-5-nitropyridine (3,52 g) werd in 2-methyl-THF (40
 ml) opgelost en de oplossing werd tot <5°C in een ijsbad gekoeld. Een oplossing van
 dibenzylamine (2,39 ml) en triethylamine (2,48 ml) in 2-methyl-THF (20 ml) werd
 druppelsgewijs toegevoegd aan de dibroompyridineoplossing en het reactiemengsel liet
 men tot kamertemperatuur opwarmen en liet men onder stikstof gedurende 16 uur roe-
 30 ren. Een verdere hoeveelheid dibenzylamine (684 μ l) en triethylamine (496 μ l) werd
 toegevoegd en het mengsel liet men op kamertemperatuur gedurende nog 5 uur roeren
 en vervolgens werd dibenzylamine (684 μ l) en triethylamine (496 μ l) toegevoegd en
 het mengsel liet men op kamertemperatuur gedurende nog 16 uur roeren.

Het mengsel werd overgebracht naar een scheitrechter en vervolgens werd water (60 ml) toegevoegd. De lagen werden gescheiden en de waterige fase werd opnieuw geëxtraheerd met EtOAc (60 ml). De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en tot een oranje gom afgedampt. De gom werd uit
 5 MeOH:water (90:10, ~200 ml) gekristalliseerd, waarbij een vaste stof werd verkregen die gefiltreerd werd en met MeOH:water (90:10) werd gewassen en vervolgens onder vacuüm werd gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een oranje kristallijne vaste stof (3,6 g) werd verkregen.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,45 (s, 4H), 5,95 (br, s, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,21-7,35 (m, 6H).
 LCMS $R_t = 3,73$ m/z 415 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 127

15 N2,N2-Dibenzyl-6-broom-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-3-nitropyridine-2,4-diamine

Kaliumtert-butoxide (448 mg) werd portiegewijs toegevoegd aan een gekoelde oplossing (-18°C - zout/ijsbad) van N2,N2-dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (1500 mg, 3,63 mmol) in THF (40 ml) onder stikstof. De oplossing veranderde van geel in dieprood/oranje na toevoeging van een base. De oplossing liet men
 20 roeren in een koelbad gedurende 5 minuten.

5-Broomethyl-2-methylpyridinehydrobromide (1160 mg) werd verdeeld tussen een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat (20 ml) en 2-Me THF (20 ml). De fasen werden gescheiden en de waterige fase werd opnieuw met 2-Me THF (20 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en werden vervolgens druppelsgewijs aan het aminopyridine en het KOtBu-mengsel via een scheitrechter toegevoegd. De kleur veranderde van rood/oranje in geel/oranje. Het mengsel liet men langzaam opwarmen tot kamertemperatuur in het koelbad en men liet het vervolgens roeren op kamertemperatuur onder stikstof gedurende 48 uur. Het reactiemengsel werd teruggekoeld tot -18°C (ijs/zoutbad), vervolgens werd KOtBu (102 mg) toegevoegd, gevolgd door tetra-n-butylammoniumjodide (670 mg). Het koelbad werd verwijderd en het mengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen en het werd gedurende nog 4 uur geroerd. Het reactiemengsel werd vooraf
 30

geabsorbeerd rechtstreeks op silica en werd op een kolom gebracht op Isco Companion op een silicakolom (80 g, Redisep) onder elutie met EtOAc:heptaan, waarbij de gradiënt lineair werd verhoogd van 40:60 tot 80:20 over 10 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof (0,99 g) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,58 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,45 (s, 4H), 6,19 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 6H), 7,49 (dd, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,42 (d, 1H).

LCMS R_t = 3,12 m/z 520 [MH]⁺.

Bereiding 128

N2,N2-Dibenzyl-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-2,4-diamine

Butyllithium (2,9 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van oxazol (0,251 ml) in THF (5 ml) bij -78°C (droog ijs/acetonbad) onder instandhouding van de toevoersnelheid zodanig dat de reactietemperatuur niet de -60°C overschreed. De oplossing werd op deze temperatuur gedurende 10 minuten geroerd en vervolgens werd een oplossing van zinkchloride (1,56 g) in THF (7 ml) druppelsgewijs toegevoegd. De oplossing werd gedurende 15 minuten bij -78°C geroerd en vervolgens werd het koelbad verwijderd en het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur opwarmen. Een portie (1,2 ml) van de zinkoxazoloplossing werd een via een spuit toegevoegd aan een vooraf dichtgesmolten en met stikstof gespoelde microgolfles (Biotage, 0,5-2,0 ml) die N2,N2-dibenzyl-6-broom-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-3-nitropyridine-2,4-diamine (90 mg) en palladiumbis(trifenyfosfine)dichloride (24 mg) bevatte. Het flesje werd onder microgolfbestraling (Biotage, Initiator 8) gedurende 15 minuten bij 130°C verhit. Negen verdere porties van de zinkoxazoloplossing werden tot omzetting gebracht met het broompyridine in de microgolfoven op een analoge wijze.

Alle reactiemengsels werden gecombineerd en in vacuo tot een bruine gom geconcentreerd. De gom werd verdeeld tussen EtOAc (20 ml) en 2M ammoniaoplossing (20 ml). De waterige fase werd opnieuw geëxtraheerd met EtOAc (20 ml) en de gecombineerde organische fasen werden met pekkel (20 ml) gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd en tot een bruine gom afgedampt. Het ongezuiverde materiaal werd gezuiverd op Isco Companion op een silicakolom (120 g, Redisep) onder

elutie met EtOAc:heptaan, waarbij de gradiënt lineair van 80:20 tot 100:0 over 6 kolomvolumina verhoogd werd en vervolgens isocratisch bij 100% EtOAc over 18 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele schuimachtige vaste stof (0,43 g) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 4,60 (s, 4H), 6,99 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,20-7,22 (d, 2H), 7,22-7,35 (m, 6H), 7,59 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,55 (d, 1H).

LCMS R_t = 2,87 m/z 507 [MH]⁺.

Bereiding 129

N2,N2-Dibenzyl-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-6-oxazol-2-ylpyridine-2,3,4-tri-amine

N2,N2-Dibenzyl-N4-(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-3-nitro-6-oxazol-2-ylpyridine-2,4-diamine (425 mg) werd in THF (60 ml) opgelost en vervolgens werd MeOH (60 ml) toegevoegd. De oplossing werd op Raney-nikkel (40 mg) onder een waterstofatmosfeer (80 psi) gedurende 1 uur gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd door een Celitepad gefiltreerd en werd vervolgens afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een ongezuiverde gele gom werd verkregen die rechtstreeks in een volgende stap werd gebruikt.

LCMS R_t = 2,42 m/z 477 [MH]⁺.

Bereiding 130

(2,6-Dichloor-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

Een oplossing van ethylchloorformiaat (2,75 ml) in 2-methyl-THF (10 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een gekoelde (ijsbad) oplossing van 2,6-dichloor-4-amino-5-nitropyridine (5,00 g) en triethylamine (4,02 ml) in 2-methyl-THF (50 ml). De snelheid van toevoeging was zodanig dat de reactietemperatuur de 5°C niet oversteeg. Een precipitaat werd gevormd na toevoeging van het ethylchloorformiaat. De suspensie liet men tot kamertemperatuur opwarmen en men liet de suspensie onder stikstof gedurende 16 uur roeren. De suspensie werd overgebracht naar een scheitrechter en water (50 ml) werd toegevoegd. De lagen werden gescheiden en de organische fasen werden met pekkel (50 ml) gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat

gedroogd en afgedampt tot een oranje gom die tot een vaste stof bij opslag vast werd. De vaste stof werd herkristalliseerd uit MeOH:water (70:30), waarbij de in de titel genoemde verbinding als witte naalden werd verkregen die door filtratie verzameld werden (6,7 g).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 1,25 (t, 3H), 4,31 (q, 2H), 8,10 (br, s, 1H), 8,40 (s, 1H).
LCMS $R_t = 4,16$ m/z 280 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 131

Benzyl(2,6-dichloor-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

- 10 Benzylbromide (2,33 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een ge-
roerde oplossing van (2,6-dichloor-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (4,57
g) in acetonitril (40 ml). Het mengsel liet men roeren op kamertemperatuur onder stik-
stof gedurende 16 uur. Het mengsel werd in vacuo geconcentreerd en vervolgens tussen
EtOAc (50 ml) en water (50 ml) verdeeld. De lagen werden gescheiden en de organi-
15 sche fasen werden met een verzadigde oplossing van NH_4Cl (50 ml), water (50 ml) en
pekkel (50 ml) gewassen. De organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd
en tot een gele olie afgedampt. Dit materiaal werd vooraf op silica geabsorbeerd en
werd vervolgens opgebracht op Isco Companion op een silicakolom (330 g, Redisep)
en gechromatografeerd onder elutie met EtOAc:heptaan, isocratisch bij 10:90 voor 1
20 kolomvolume (CV) en vervolgens werd de gradiënt verhoogd van 10:90 tot 30:70 over
6 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij
de in de titel genoemde verbinding als een gele olie werd verkregen (6,05 g).

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 1,25 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,88 (s, 1H),
25 7,20-7,28 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H).
LCMS $R_t = 3,62$ m/z 372 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 132

(2-Amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester

- 30 Benzyl(2,6-dichloor-3-nitropyridine-4-yl)carbaminezuurethylester (500
mg) werd opgelost in THF (3 ml) in een ReactiVial. Ammonia (7M in MeOH, 1ml)
werd toegevoegd, het flesje werd dichtgesmolten en het reactiemengsel liet men op
kamertemperatuur gedurende 48 uur roeren. Het reactiemengsel werd vervolgens recht-

streeks vooraf geabsorbeerd op silica en op een kolom Isco Companion opgebracht op een silicakolom (40 g, Redisep) onder elutie met EtOAc:heptaan onder verhoging van de gradiënt lineair van 10:90 tot 40:60 over 10 kolomvolumina. De gewenste fracties werden gecombineerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele gom werd verkregen die tijdens krassen vast werd (305 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,05 (t, 3H), 4,02 (q, 2H), 4,87 (br, s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,61 (br, s, 1H).
LCMS $R_t = 3,24$ m/z 351 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 133

[2-Amino-6-(2-methoxyethoxy)-3-nitropyridine-4-yl]benzylcarbaminezuurethylester

Natriumhydride (21 mg) werd portiegewijs toegevoegd aan 2-methoxyethanol (0,5 ml). De verkregen oplossing werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van (2-amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)benzylcarbaminezuurethylester (100 mg) in THF (1,0 ml). Het reactiemengsel veranderde van kleur van een gele tot dieprode/oranje oplossing en werd op kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het oranje mengsel werd in vacuo geconcentreerd en vervolgens tussen EtOAc (10 ml) en een verzadigde NH_4Cl -oplossing (10 ml) verdeeld. De lagen werden gescheiden en de organische fasen werden met water (10 ml) en pekkel (10 ml) gewassen, vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een ongezuiverde gele gom (111 mg) werd verkregen. Deze werd rechtstreeks in de volgende stap zonder verdere zuivering toegepast.

LCMS $R_t = 3,13$ m/z 391 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 134

4-Benzylamino-3-nitropyridine-2-ol

4-Chloor-3-nitro-2-pyridon (5 g, 28,65 mmol) werd in 150 ml acetonitril gesuspenderd en vervolgens werd benzylamine (3,15 ml, 28,65 mmol) toegevoegd, gevolgd door kaliumcarbonaat (4 g, 28,65 mmol) en het mengsel werd bij 60°C gedurende een nacht geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd in water (200 ml) gesuspenderd. Een oplossing van HCl 2M werd toegevoegd tot pH

~6. Het precipitaat werd gefiltreerd en in vacuo gedroogd, waarbij 4,75 g van de in de titel genoemde verbinding als een beige vaste stof werd verkregen. Een tweede oogst van de moedervloeistof leverde 1,4 g van de in de titel genoemde verbinding.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) $\square$ 11,20 (s breed, 1H), 9,35 (t, 1H), 7,40-7,20 (m, 6H), 5,85 (d, 1H), 4,60 (d, 2H).
LRMS (ES^+) m/z 246 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 135

10 Benzyl(2-chloor-3-nitropyridine-4-yl)amine

- 4-Benzylamino-3-nitropyridine-2-ol (6,15 g, 25,07 mmol) werd in 100 ml acetonitril gesuspenseerd en vervolgens werd fosforoxychloride (12 ml, 125,40 mmol) toegevoegd, gevolgd door tetraethylammoniumchloride (4,15 g, 25,07 mmol) en het mengsel werd bij 85°C gedurende een nacht geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuo
15 verwijderd en het residu werd in water (300 ml) gesuspenseerd en met dichloormethaan (2x200 ml) geëxtraheerd. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 5,9 g van de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 8,0 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,9 (s breed, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,5 (d, 2H).
LRMS (ES^+) m/z 264 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 136

25 N-2,N-2,N-4,tribenzyl-3-nitropyridine-2,4-diamine

- Benzyl(2-chloor-3-nitropyridine-4-yl)amine (3,95 g, 14,99 mmol) werd in 50 ml acetonitril gesuspenseerd en vervolgens werd dibenzylamine (2,9 ml, 14,99 mmol) toegevoegd, gevolgd door kaliumcarbonaat (2 g, 14,99 mmol) en het mengsel werd bij 80°C gedurende een nacht geroerd. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd
30 en het residu werd in water (100 ml) gesuspenseerd en met ethylacetaat (2x100 ml) geëxtraheerd. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 15% ethylacetaat in pen-

taan, waarbij 6 g van de in de titel genoemde verbinding als een gele olie werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO) □ s breed, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H), 6,10 (d, 1H),
 5 4,55 (s, 4H), 4,5 (d, 2H).
 LRMS (ES⁺) m/z 425 [MH]⁺.

Bereiding 137

N-2,N-2,N-4,tribenzylpyridine-2,3,4-triamine

10 N-2,N-2,N-4,tribenzyl-3-nitropyridine-2,4-diamine (6 g, 14,13 mmol) werd
 in 150 ml ethanol gesuspenderd en Raney-nikkel (1,2 g, 20 gew.%) werd toegevoegd
 en vervolgens werd het mengsel op kamertemperatuur onder 50 psi waterstof gedurende 3 uur geroerd. Na voltooiing werd het mengsel gefiltreerd door Arbocel en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 5 g van de in de titel genoemde verbinding
 15 als een lichtpurperen gom werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) □: 7,80 (d, 1H), 7,40-7,15 (m, 15H), 6,35 (d, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,15
 (s, 4H), 3,5-3,25 (s breed, 2H).
 LRMS (ES⁺) m/z 395 [MH]⁺.

20

Bereiding 138

1-Benzyl-4-dibenzylamino-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

N-2,N-2,N-4,tribenzylpyridine-2,3,4-triamine (5 g, 12,67 mmol) werd in
 100 ml acetonitril opgelost en vervolgens werd 1,1'-carbonyldiimidazol (3 g, 19,701
 25 mol) toegevoegd en het reactiemengsel werd op 80°C gedurende een nacht geroerd. Het
 mengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld en het precipitaat werd gefiltreerd en
 gewassen met acetonitril en vervolgens in vacuo gedroogd, waarbij 4,3 g van de in de
 titel genoemde verbinding als een lichtpurperen vaste stof werd verkregen.

30 ¹H-NMR (d₆-DMSO) □: 10,9 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H) < 6,70 (d, 1H),
 4,9 (s, 2H), 4,6 (s, 4H).
 LRMS (ES⁺) m/z 421 [MH]⁺.

Bereiding 1391-Benzyl-7-broom-4-dibenzylamino-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

1-Benzyl-4-dibenzylamino-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (1 g, 2,4 mmol) werd in 20 ml azijnzuur gesuspenderd en vervolgens werd natriumacetaat (195 mg, 2,4 mmol) toegevoegd, gevolgd door broom (456 mg, 2,85 mmol) dat druppelsgewijs werd toegevoegd. Het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 15 minuten geroerd. Een zwaar precipitaat werd gevormd. Het mengsel werd in water (50 ml) verdund en de vaste stof werd gefiltreerd en met water gewassen. Het werd in ethylacetaat (20 ml) verdund, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt, waarbij 1,29 g van de in de titel genoemde verbinding als een lichtoranje vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d6 DMSO) δ : 11,5 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40-7,10 (m, 15H), 5,30 (s, 2H), 4,55 (s, 4H).

LRMS (ES⁺) m/z 499,501 [MH]⁺.

Bereiding 1401-Benzyl-4-dibenzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carbon-zuurmethylester

1-Benzyl-7-broom-4-dibenzylamino-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on (500 mg, 1 mmol) werd in 30 ml methanol gesuspenderd en vervolgens werd triethylamine (203 mg, 2 mmol) toegevoegd, gevolgd door (1,1'-bis(difenylfosfino)-ferroceen)dichloorpalladium (82 mg, 0,1 mmol) en het mengsel werd bij 100°C onder 100 psi CO gedurende een nacht geroerd. Het mengsel werd tot kamertemperatuur afgekoeld, gefiltreerd door Arbocel en met methanol gewassen. Het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt en het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 1% methanol in dichloormethaan, waarbij 21 mg van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8,4 (s, 1H), 8,0 (s breed, 1H), 7,40-7,00 (m, 15H), 5,45 (s, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,7 (s, 3H).

LRMS (ES⁺) m/z 479 [MH]⁺.

Bereiding 1411-Benzyl-4-dibenzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carbon-
zuurcyclopropylmethylamide

- 5 1-Benzyl-4-dibenzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-7-carbon-
zuurmethylester (50 mg, 0,1 mmol) werd in 2 ml (aminomethyl)cyclopropaan gesus-
pendeerd en het mengsel werd bij 120°C gedurende een nacht geroerd. De overmaat
amine werd in vacuo afgedampt en de gom werd verdeeld in water (20 ml) en ethyl-
acetaat (50 ml), de organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en
10 het oplosmiddel werd in vacuo afgedampt. Het residu werd gezuiverd door middel van
kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 5% methanol in dichloor-
methaan, waarbij 10 mg van de in de titel genoemde verbinding als een gele gom werd
verkregen.
- 15 LRMS (ES⁺) m/z 518 [MH]⁺.

Bereiding 1426-Chloor-2,4-dihydroxy-5-methylpyridine

- 20 Malonyldichloride (10 g, 71 mmol) en propionitril (12 ml) werd gecombi-
neerd en bij kamertemperatuur gedurende 16 uur onder een stikstofatmosfeer geroerd.
Aan het verkregen heterogene mengsel werd 50 ml dioxaan toegevoegd en het verkre-
gen precipitaat werd door filtratie verzameld en met koud dioxaan gewassen. De ver-
zamelde vaste stof werd in enkele ml's methanol opgelost en nogmaals met dioxaan
geprecipiteerd. De vaste stof werd door filtratie verzameld, met dioxaan gewassen en
25 gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof (6 g,
53%) werd verkregen.

LRMS: (ES⁺) m/z 160 [MH]⁺.

30 Bereiding 1436-Chloor-2,4-dihydroxy-5-methyl-3-nitropyridine

6-Chloor-2,4-dihydroxy-5-methylpyridine (500 mg, 3,1 mmol) werd in
azijnzuur (1 ml) opgenomen, tot 0°C gekoeld en salpeterzuur (4 ml) werd druppels-

gewijs onder roeren toegevoegd. Nadat de toevoeging was voltooid werd het ijsbad verwijderd en men liet het reactiemengsel tot kamertemperatuur gedurende 16 uur opwarmen. IJs werd aan het mengsel toegevoegd, waarbij een precipitaat werd verkregen, dat verzameld werd door filtratie en in vacuo gedroogd, waarbij de in de titel genoemde
5 verbinding als een gele vaste stof (180 mg, 28%) werd verkregen.

LRMS: (ES⁺) m/z 205 [MH]⁺.

Bereiding 144

10 Difenylmalonaat

Malonzuur (11 g, 106 mmol) werd met fenol (20 g, 212 mmol) bij 0°C onder stikstof gemengd en fosforoxychloride (11,5 ml, 123 mmol) werd druppelsgewijs aan het vaste mengsel toegevoegd. Het verkregen mengsel werd bij 0°C gedurende 5 minuten geroerd en vervolgens onder terugvloeiakoeling gedurende 5 uur verwarmd,
15 waardoor de vaste stof smolt en een oranje oplossing werd verkregen. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en vervolgens op 100 ml water gegoten en met diethylether (3x75 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd, en in vacuo geconcentreerd tot een oranje olie van de in de titel genoemde verbinding (27 g, 99%).

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 3,86 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 7,41 (m, 4H).

LRMS (ES) m/z 257 [MH]⁺.

Bereiding 145

25 Cyclopentanontert-butylimine

Cyclopentanon (13,3 ml, 150 mmol) en tert-butylamine (47,4 ml, 450 mmol) werden samengevoegd in 110 ml diethylether onder een stikstofatmosfeer en werden vervolgens gekoeld tot -55°C in een droog ijs/acetonitrilbad. Titaniumtetrachloride (8,2 ml, 75 mmol) werd in 70 ml pentaan opgenomen en druppelsgewijs toe-
30 gevoegd aan de bovengenoemde oplossing, waarbij de temperatuur zorgvuldig op -40°C gehandhaafd bleef. Het reactiemengsel werd vervolgens bij -40°C gedurende 6 uur geroerd en men liet het mengsel vervolgens tot kamertemperatuur gedurende de nacht opwarmen. Het reactiemengsel werd door middel van een korte Celite-plug ge-

filtreerd en met diethylether gewassen. Het filtraat werd in vacuo afgedampt, waarbij 15,9 g (76%) van het in de titel genoemde product als een heldere olie werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,26 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,29 (t, 2H),
5 2,36 (t, 2H).

Bereiding 146

6,7-Dihydro-5H-[1]pyridine-2,4-diol

Cyclopentanontert-butylimine (2,78 g, 20 mmol) en difenylmalonaat (5,12
10 g, 20 mmol) werden in 40 ml triglyme gecombineerd en bij 100°C gedurende 4 uur en
vervolgens bij 200°C gedurende 2 uur verhit. Het reactiemengsel liet men vervolgens
tot kamertemperatuur afkoelen totdat men het op 200 ml diethylether goot, vervolgens
werd het mengsel in de vriezer in een afgesloten fles gedurende 4 dagen opgeslagen.
Het verkregen precipitaat werd gefiltreerd, met diethylether gewassen en in vacuo ge-
15 droogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,45 g, 50%) als een lichtbruine
vaste stof werd verkregen.

¹N NMR (CD₃OD, 400 MHz) 2,12 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 5,64 (s, 1H).

20 Bereiding 147

5,6-Dimethylpyridine-2,4-diol

5,6-Dimethyl-4-hydroxy-2-oxo-2H-pyran (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,
1980, 2272) (10 g, 71 mmol) werd opgelost in 66 ml dioxaan en 33 ml van 0,88 NH₃-
oplossing en het mengsel werd onder terugvloeiakoeling gedurende 3 uur verhit. De
25 verkregen suspensie liet men tot kamertemperatuur gedurende een nacht afkoelen en
deze werd vervolgens gefiltreerd en de vaste stof werd verzameld, in vacuo gedroogd,
waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte kristallijne vaste stof (6,5 g)
werd verkregen. Het filtraat werd tot ca. 10 ml in vacuo geconcentreerd en een tweede
oogst vaste stof werd door filtratie verzameld (1,0 g). Beide oogsten werden gecombi-
30 neerd en in de volgende syntheses stap toegepast.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 1,77 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 5,42 (s, 1H).

LRMS m/z (APCI⁺) 140 [MH]⁺.

Bereiding 1485,6-Dimethyl-3-nitropyridine-2,4-diol

5 5,6-Dimethylpyridine-2,4-diol (6,5 g, 47 mmol) werd in 30 ml zwavelzuur
geroerd en werd vervolgens tot 0°C in een ijsbad afgekoeld. Rokend salpeterzuur (10
ml) werd druppelsgewijs toegevoegd en het mengsel liet men gedurende 1 uur na vol-
tooide toevoeging roeren. Het reactiemengsel werd op fijngemaakt ijs gegoten en de
verkregen gele vaste stof werd door filtratie verzameld, waarbij de in de titel genoemde
verbinding werd verkregen (3,9 g, 46%).

10

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ 2,04 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

LRMS m/z (APCI⁺) 185 [MH]⁺.

Bereiding 14915 2,4-Dichloor-5,6-dimethyl-3-nitropyridine

5,6-Dimethyl-3-nitropyridine-2,4-diol (3,9 g, 21 mmol) werd in acetonitril
(150 ml) opgelost en eerst tetraethylammoniumchloride (7,1 g, 42 mmol) en vervolgens
fosforoxychloride (19,9 ml, 210 mmol) werden toegevoegd en het geheel werd bij 70°C
gedurende 16 uur verhit. Het reactiemengsel werd op fijn gemalen ijs gegoten en met
20 DCM (2x30 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde extracten werden op magnesium-
sulfaat gedroogd, gefiltreerd en in vacuo geconcentreerd, waarbij een bruine vaste stof
werd verkregen. Deze vaste stof werd in 2 ml DCM opgenomen en door een korte plug
van silicagel gefiltreerd onder elutie met 2:1 pentaan:EtOAc. Het filtraat werd vervol-
gens afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtbruine vaste
25 stof werd verkregen (3,5 g, 75%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Bereiding 15030 Benzyl(2-chloor-5,6-dimethyl-3-nitropyridine-4-yl)amine

2,4-Dichloor-5,6-dimethyl-3-nitropyridine (2 g, 9 mmol) werd in acetonitril
(100 ml) en benzylamine (1,0 ml, 9,5 mmol) opgelost. Kaliumcarbonaat (1,3 g, 9,5
mmol) werd in één portie toegevoegd en het geheel werd op 55°C gedurende 16 uur

verhit. Het reactiemengsel werd met EtOAc verdund en met 50 ml water gewassen. De waterige fase werd opnieuw met EtOAc geëxtraheerd, de organische fasen werden gecombineerd en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt tot een donkerrood residu. Dit residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 8:1 pentaan:EtOAc als elutiemiddel, waarbij de in de
 5 titel genoemde verbinding als een heldere oranje vaste stof werd verkregen (1,2 g, 45%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,25-4,27 (d, 2H), 4,52 (bs, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H).
 10 LRMS m/z (APCI⁺) 292 [MH]⁺.

Bereiding 151

N2,N2-Diallyl-N4-benzyl-5,6-dimethyl-3-nitropyridine-2,4diamine

15 Benzyl(2-chloor-5,6-dimethyl-3-nitropyridine-4-yl)amine (1,2 g, 4,1 mmol) werd opgelost in ethoxyethanol (60 ml) en diisopropylethylamine (1,1 ml, 6,2 mmol) en diallylamine (0,76 ml, 6,2 mmol) werden in één portie toegevoegd. Het reactiemengsel werd verhit in een dichtgesmolten vat bij 100°C gedurende een nacht en werd vervolgens in vacuo tot een oranje residu geconcentreerd. Het residu werd rechtstreeks
 20 gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van een gradiënt van 8:1 → 1:1 pentaan:EtOAc als elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een heldere oranje olie (938 mg, 65%) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,90-3,92 (d, 4H), 4,33-4,34 (d, 2H), 5,13-5,21 (m, 4H), 5,77-5,87 (m, 2H), 6,37-6,40 (bt, 1H), 7,35-7,28 (m, 5H).
 25 LRMS m/z (APCI⁺) 353 [MH]⁺.

Bereiding 152

N2,N2-Diallyl-N4-benzyl-5,6-dimethylpyridine-2,3,4-triamine

30 N2,N2-Diallyl-N4-benzyl-5,6-dimethyl-3-nitropyridine-2,4-diamine (828 mg, 2,4 mmol) werd in ethanol (15 ml) en 2N HCl (15 ml) opgelost en ijzerpoeder (527 mg, 9,6 mmol) werd in één portie toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij 70°C gedurende 2 uur verhit en werd vervolgens tot kamertemperatuur gekoeld en gegoten op 50

ml water. De verkregen oplossing werd geneutraliseerd met 1N NaOH-oplossing, waarbij een donkergroene suspensie werd verkregen die met EtOAc (2x25 ml) geëxtraheerd werd en de gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een
 5 donkergroene olie (559 mg, 74%) werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,73-3,74 (d, 4H), 4,21 (s, 2H), 5,07-5,23 (m, 4H), 5,86-5,96 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H).

LRMS m/z (APCI⁺) 323 [MH]⁺.

10

Bereiding 153

1-Benzyl-4-diallylamino-6,7-dimethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on

N2,N2-Diallyl-N4-benzyl-5,6-dimethylpyridine-2,3,4-triamine (559 mg, 1,7 mmol) werd opgenomen in acetonitril (50 ml) en 1,1-carbonyldiimidazol (2,8 g, 17
 15 mmol) werd toegevoegd in één portie, en het geheel werd gedurende 2 uur onder terugvloeikoeling verhit. Het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en het werd vervolgens in vacuo geconcentreerd en rechtstreeks gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van een gradiënt van 8:1 → 4:1 pentaan:EtOAc als elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een
 20 witte vaste stof werd verkregen (258 g, 59%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,12 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,99-4,01 (dt, 4H), 5,25-5,28 (m, 4H), 5,34-5,40 (d, 2H), 6,01-6,10 (m, 2H), 7,11-7,13 (d, 2H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,66 (bs, 1H).

25 LRMS m/z (ESCI⁺) 349 [MH]⁺.

Bereiding 154

4-Methyl-3-oxopentaaanzuur

Ethylisobutyrylazijnzuur (21 g, 132 mmol) werd in 1,5M natrium-
 30 hydroxideoplossing (15 g in 250 ml water) opgenomen en bij kamertemperatuur gedurende 16 uur geroerd. De oplossing werd tot 0°C gekoeld in een ijsbad en werd vervolgens aangezuurd met 35 ml geconcentreerd chloorwaterstofzuur tot pH 1-2. De verkregen oplossing werd verzadigd met natriumchloride en werd vervolgens geëx-

traheerd met ethylacetaat (3x300 ml). De gecombineerde extracten werden op natriumsulfaat gedroogd en werden gefiltreerd en in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een heldere olie werd verkregen (16,4 g, 95%).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ca. 4:1 mengsel van keto- en enolautomeren) $\square$ (hoofdketovorm) 1,15-1,16 (d, 6H), 2,75-2,71 (m, 1H), 3,56 (s, 2H).

Bereiding 155

4-Hydroxy-3-isobutyryl-6-isopropylpyran-2-on

- 10 4-Methyl-3-oxopentanoëenzuur (16,4 g, 126 mmol) werd in THF (200 ml) bij kamertemperatuur onder een stikstofatmosfeer opgenomen en 1,1-carbonyldiimidazol (22,4 g, 138 mmol) werd in één portie toegevoegd. De verkregen gele oplossing werd op kamertemperatuur gedurende 16 uur geroerd en werd vervolgens in vacuo geconcentreerd en het residu werd met DCM (200 ml) verdund. De oplossing werd met 2N
- 15 HCl (100 ml) en water (100 ml) gewassen en het waterige mengsel werd opnieuw met DCM (50 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organische fasen werden op natriumsulfaat gedroogd en werden in vacuo geconcentreerd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele olie (11,7 g, 80%) werd verkregen.
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 1,16-1,18 (d, 6H), 1,25-1,27 (d, 6H), 2,71-2,74 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 1H), 5,92 (s, 1H).
LRMS (APCI⁺) m/z 225 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 156

4-Hydroxy-6-isopropylpyran-2-on

- 25 4-Hydroxy-3-isobutyryl-6-isopropylpyran-2-on (11,7 g, 52 mmol) werd in geconcentreerd zwavelzuur (40 ml) opgenomen en werd bij 130°C gedurende 15 minuten geroerd. De verkregen donkere olie liet men tot kamertemperatuur afkoelen en werd vervolgens verder tot 0°C in een ijsbad gekoeld voorafgaande aan de toevoeging
- 30 van 200 ml fijngemaakt ijs onder roeren. De verkregen oplossing werd met ethylacetaat (3x200 ml) geëxtraheerd en de gecombineerde organische fasen werden op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en in vacuo afgedampt tot een lichtbruine olie die door middel van kolomchromatografie onder toepassing van een gradiënt van pentaan in

ethylacetaat 3:1 → 30:70 als elutiemiddel werd gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtbruine olie werd verkregen die bij opslag vast werd (6,1 g, 77%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,20-1,22 (d, 6H), 7,70-2,80 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,99 (s, 1H).

LRMS (APCI⁺) m/z 155 [MH]⁺.

Bereiding 157

10 Ethyl-2,4-diaminobenzyl-6-methyl-3-carboxylaat

Ethyl-2,4-dichloor-6-methyl-3-carboxylaat (100 mg, 0,43 mmol) werd in acetonitril (2 ml) opgelost en werd eerst behandeld met triethylamine (240 □l, 1,70 mmol) en vervolgens met benzylamine (112 □l, 1,02 mmol) en het reactiemengsel werd bij 40°C gedurende 18 uur onder stikstof geroerd. Na koeling tot kamertemperatuur
 15 werd het reactiemengsel op water gegoten en het mengsel werd met ethylacetaat (3x5 ml) geëxtraheerd. Gecombineerde organische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt, waarbij een ongezuiverde olie werd verkregen die door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met pentaan:ethylacetaat, 20:1 tot 5:1 werd gezuiverd. De in de titel genoemde verbinding werd als een heldere olie ver-
 20 kregen (98 mg, 61%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): □ 1,21 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,78 (d, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,21-7,42 (m, 10H), 8,10 (brs, 1H), 8,30 (brs, 1H).

LRMS m/z (ESI) 376 [MH]⁺.

25

Bereiding 158

2,4-Diaminobenzyl-6-methyl-3-carbonzuur

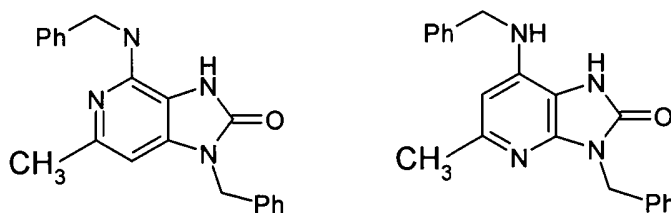
Ethyl-2,4-diaminobenzyl-6-methyl-3-carboxylaat (40 mg, 0,11 mmol) werd in methanol (1 ml) opgelost en met een 2N oplossing van natriumhydroxide (60
 30 □l, 0,12 mmol) behandeld en het reactiemengsel werd bij 65°C gedurende 5 uur onder stikstof geroerd. Na koeling tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel op water gegoten. De pH werd op 6-7 ingesteld onder toepassing van 2N waterstofchloride en het mengsel werd met ethylacetaat (3x5 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde organi-

sche fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd en afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gebroken witte vaste stof werd verkregen (37 mg, kwantitatief).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 2,22 (s, 3H), 4,59 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 6,20 (s, 2H), 7,20-7,39 (m, 10H).
LRMS m/z (ESI) 348 $[\text{MH}]^+$, 346 $[\text{M-H}]^-$.

Bereiding 159

- 10 6-Benzylamino-9-benzyl-2-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purine en 4-benzylamino-9-benzyl-6-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purine



- 15 2,4-Diaminobenzyl-6-methyl-3-carbonzuur (30 mg, 0,09 mmol), difenylfosforylazide (25 mg, 0,09 mmol) en triethylamine (14 μl , 0,10 mmol) werden in tolu-een gecombineerd en het reactiemengsel werd op 111°C gedurende 16 uur onder stikstof verhit. Na koeling tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel op water gegoten en het mengsel werd met ethylacetaat (3x5 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde orga-
- 20 nische fasen werden op magnesiumsulfaat gedroogd, waarbij een ongezuiverde olie werd verkregen die gezuiverd werd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met pentaan:ethylacetaat, 1:1, waarbij de afzonderlijke in de titel vermelde verbindingen beide als heldere oliën werden verkregen (10 mg (I), 11 mg (II), 68% gecombineerde opbrengst).

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): (I) δ 2,39 (s, 3H), 4,7 (s, 4H), 6,04 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 10H).

LRMS m/z (ESI) 354 $[\text{MH}]^+$; (II) δ 2,39 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,19 (s, 2H), 7,15-7,39 (m, 10H).

- 30 LRMS m/z (ESI) 354 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 1601-Benzyl-2-broom-1H-imidazol-5-jood-4-carbonitril

5 5-Amino-1-benzyl-2-broom-1H-imidazol-4-carbonitril (50 mg, 0,18 mmol) werd in dijoodmethaan (1 ml) opgelost en het mengsel werd tot 100°C verhit. Isoamyl-nitriet (97 μ l, 0,72 mmol) werd vervolgens druppelsgewijs toegevoegd door middel van een spuit aan het verhitte reactiemengsel. Gasontwikkeling werd waargenomen. Na 30 minuten liet men het reactiemengsel tot kamertemperatuur afkoelen en de oplosmiddelen werden onder hoog vacuüm verwijderd. Het overgebleven ongezuiverde rode residu
 10 werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met 100% pentaan tot 7:3 pentaan:ethylacetaat. Dit leverde de in de titel genoemde verbinding als een gele olie (40 mg, 60%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,22 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,28-7,40 (m,
 15 3H).

LRMS m/z (ESI) 388/390 [MH]⁺.

Bereiding 161

20 1-Benzyl-2-broom-5-(4-hydroxybut-1-yne)-1H-imidazol-4-carbonitril (I) en 2-(4-amino-1-benzyl-2-broom-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-yl)ethanol (II)

1-Benzyl-2-broom-1H-imidazol-5-jood-4-carbonitril (39 mg, 0,1 mmol) werd in acetonitril (1 ml) opgelost en het mengsel werd met triethylamine (20 μ l, 0,15 mmol), Pd(PhCN)₂Cl₂ (3,8 mg, 0,01 mmol) en but-1-yn-4-ol (9 μ l, 0,12 mmol) behandeld. Het reactiemengsel werd vervolgens verhit in een dichtgesmolten buis bij 100°C
 25 gedurende 2 uur. Het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en de oplosmiddelen werden onder vacuüm afgedampt. Een 7N oplossing van ammonia in methanol werd vervolgens aan het overgebleven ongezuiverde bruine residu toegevoegd en het reactiemengsel werd in een dichtgesmolten buis bij 120°C gedurende 18 uur verhit. Vluchtige componenten werden vervolgens onder vacuüm afgedampt, waar-
 30 bij een ongezuiverde bruine olie werd verkregen. LRMS van dit materiaal liet zien dat de hoofdcomponent het gecycliseerde materiaal (II), m/z (ESI) 347/349 [MH]⁺ was. Deze olie werd vervolgens door middel van kolomchromatografie op silicagel onder elutie met 10% pentaan in ethylacetaat gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde ver-

binding (I) als een gele olie (6 mg) werd verkregen. Verbinding (II) werd niet uit de silicagelkolom teruggewonnen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): (I) δ 2,75 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,18 (m, 2H),
5 7,22-7,38 (m, 3H).

LRMS m/z (ESI) 330/332 [MH]⁺.

Bereiding 162

1-Benzyl-5-(but-4-hydroxy-2-keto-1-yl)-1H-imidazol-2-methoxy-4-carbonitril

10 1-Benzyl-2-broom-5-(4-hydroxybut-1-yne)-1H-imidazol-4-carbonitril (6
mg, 0,02 mmol) werd in methanol (1 ml) opgelost en het mengsel werd met natrium-
methoxide (5 mg, xs) behandeld. Het reactiemengsel werd vervolgens op 65°C gedu-
rende 12 uur verhit. Het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur afkoelen en de
oplosmiddelen werden onder vacuüm verwijderd. Een 2N oplossing van chloorwater-
15 stofzuur werd vervolgens aan het overgebleven ongezuiverde residu toegevoegd en het
reactiemengsel werd op kamertemperatuur gedurende 2 uur geroerd. Vluchtige compo-
nenten werden vervolgens onder vacuüm verwijderd, waarbij een ongezuiverde witte
vaste stof werd verkregen die voor een groot gedeelte de in de titel genoemde verbin-
ding bevatte.

20

LRMS m/z (ESI) 300 [MH]⁺.

Bereiding 163

2,6-Dichloor-4-(N-nitro)aminopyridine

25 2,6-Dichloor-4-aminopyridine (1,58 g) werd in zwavelzuur (20 ml) bij 0°C
onder een stikstofatmosfeer opgenomen en salpeterzuur (2,5 ml) werd druppelsgewijs
toegevoegd. Na 30 minuten veranderde de kleur van het reactiemengsel in een oranje
kleur en het mengsel werd langzaam op ijswater gegoten. Het precipitaat werd gefil-
treerd, met water gewassen en vervolgens in ethylacetaat opgelost. De organische op-
30 lossing werd vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en in vacuo afge-
dampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,7 g) als een gele vaste stof werd
verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 7,40 (s, 2H), 10,4 (s, 1H).

Bereiding 164

2,6-Dichloor-4-amino-5-nitropyridine

5 2,6-Dichloor-4-(N-nitro)aminopyridine (1,7 g) werd in zwavelzuur (10 ml) opgenomen en op 90°C gedurende 30 minuten verhit. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en vervolgens op ijswater gegoten, waarbij een precipitaat werd gevormd. De gele vaste stof werd afgefilterd, verzameld, in ethylacetaat opgelost en vervolgens met een waterige natriumcarbonaatoplossing gewassen. De organische fasen werden vervolgens verder met pekkel gewassen en vervolgens op magnesiumsulfaat gedroogd, gefilterd en in vacuo afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,45 g) als een gele vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 5,70 (s, 2H), 6,70 (s, 1H).

15 LRMS (ES^+) m/z 209 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 165

2,6-Dibroom-4-amino-5-nitropyridine

20 2,6-Dichloor-4-amino-5-nitropyridine (2 g) werd opgenomen in een 33% oplossing van HBr in azijnzuur (20 ml) en werd bij 90°C in een met Teflon beklede bom gedurende 72 uur verhit. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld, op ijswater gegoten, waarbij een precipitaat werd verkregen. De verkregen vaste stof werd afgefilterd, verzameld, in ethylacetaat opgelost en vervolgens met een waterige K_2CO_3 -oplossing gewassen. De organische fasen werden vervolgens verder met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd, gefilterd en in vacuo afgedampt, waarbij de in de titel genoemde verbinding (2 g) als een lichtgele vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 5,60 (s, 2H), 6,90 (s, 1H).

LRMS (ES^+) m/z 295, 297, 299 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 1662,6-Dibroom-4-chloor-5-nitropyridine

2,6-Dibroom-4-amino-5-nitropyridine (3 g) werd opgenomen in geconcentreerd chloorwaterstofzuur (20 ml) en werd tot 0°C gekoeld. Natriumnitriet (3,5 g) werd
 5 toegevoegd en het reactiemengsel liet men bij 0°C gedurende 1 uur roeren. Het ijsbad werd verwijderd en het reactiemengsel liet men tot kamertemperatuur over een tijdsperiode van 3 uur opwarmen en vervolgens werd het mengsel geblust door de toevoeging van ethylacetaat (50 ml) en water (100 ml). De organische lagen werden gescheiden, op magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd en in vacuo afgedampt tot een lichtgele olie die gezuiverd werd door middel van kolomchromatografie onder toepassing
 10 van 35:1 pentaan:EtOAc als elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding (2,2 g) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 7,65 (s, 1H).

Bereiding 167N-2,N-4-Dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine

2,6-Dibroom-4-amino-5-nitropyridine (1,53 g) werd opgenomen in THF (20 ml) en eerst werd vast K₂CO₃ (100 mg) en vervolgens benzylamine (1,1 ml) telkens
 20 in één portie toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens tot 70°C gedurende 16 uur verhit. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het ongezuiverde residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 10% ethylacetaat in pentaan als het elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding (1,2 g) als een gele olie werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 4,45 (d, 2H), 4,78 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,20-7,41 (m, 10H), 9,41 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

LRMS (ES⁺) m/z 413, 415 [MH]⁺.

Bereiding 1684,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbonzuurmethylester

N-2,N-4-Dibenzyl-6-broom-3-nitropyridine-2,4-diamine (1 g) werd opgenomen in een mengsel van methanol en DMF (2:1, 15 ml) en eerst werd triethyl-

- amine (0,7 ml) en vervolgens trifenylfosfine (30 mg) en tenslotte palladiumacetaat (27 mg) toegevoegd en het mengsel werd op 60°C onder 100 psi koolmonoxidedruk gedurende 16 uur verhit. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld, door een korte plug van Arbocel gefiltreerd en in vacuo afgedampt, waarbij een geel residu werd
- 5 verkregen. Dit residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silica-gel onder toepassing van een gradiënt van 8:1 → 2:1 pentaan in ethylacetaat als het elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding (0,5 g) als een lichtgele vaste stof werd verkregen).
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 3,91 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,85 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 10H), 9,3 (t, 1H), 9,55 (t, 1H).
LRMS (ES⁺) m/z 393 [MH]⁺.

Bereiding 169

15 5-Amino-4,6-benzylaminopyridine-2-carbonzuurmethylester

- 4,6-Bisbenzylamino-5-nitropyridine-2-carbonzuurmethylester (800 mg) werd in methanol (30 ml) opgenomen en Raney-nikkel (80 mg) werd in één portie toegevoegd en het mengsel werd op kamertemperatuur gedurende 3 uur onder een druk van 60 psi waterstof geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een korte plug
- 20 van Arbocel en het filtraat werd in vacuo afgedampt, waarbij een geel residu van de in de titel genoemde verbinding (0,75 g) werd verkregen dat zonder verdere zuivering toegepast werd.

LRMS (ES⁺) m/z 363 [MH]⁺.

25

Bereiding 170

1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuurmethylester

- 5-Amino-4,6-benzylaminopyridine-2-carbonzuurmethylester (0,75 g) werd
- 30 opgenomen in acetonitril (40 ml) en 1,1-carbonyldiimidazol (500 mg) werd in één portie toegevoegd en het mengsel werd op 80°C gedurende 6 uur verhit. Het reactiemengsel werd in vacuo afgedampt, waarbij een residu werd verkregen dat door middel van kolomchromatografie op silicagel onder toepassing van 1:1 pentaan in ethylacetaat als

het elutiemiddel werd gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (100 mg) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) □ 3,75 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,48 (t, 1H),
 5 7,18 (s, 1H), 7,22-7,47 (m, 10H).
 LRMS (ES⁺) m/z 389 [MH]⁺.

Bereiding 171

1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro[4,5-c]pyridine-6-carbonzuur

10 1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuurmethylester (0,03 g) werd in methanol (1 ml) en 1N NaOH-oplossing (2 ml) opgenomen en het mengsel werd bij 40°C geroerd. Na 2 uur werd 2 ml 2N HCl toegevoegd, hetgeen de precipitatie van een vaste stof veroorzaakte. Deze vaste stof werd
 15 afgefiltreerd en in vacuo gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (25 mg) als een witte vaste stof werd verkregen.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 4,30 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,10-7,35 (m, 11H), 10,80 (s, 1H).
 LRMS (ES⁺) m/z 375 [MH]⁺.

20

Bereiding 172

1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuur-cyclopropylmethylester

25 1-Benzyl-4-benzylamino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carbonzuurmethylester (0,05 g) werd in cyclopropylmethylester (1 ml) opgenomen en in een ReactiVial bij 80°C gedurende 3 uur verhit. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en diethylether werd toegevoegd hetgeen de precipitatie van een vaste stof veroorzaakte. Deze vaste stof werd afgefiltreerd en in vacuo gedroogd, waarbij 40 mg van een witte vaste stof werd verkregen. Deze vaste stof werd gezuiverd door middel van
 30 preparatieve HPLC onder toepassing van mengsels van acetonitril, water en diethylamine als het elutiemiddel, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (18 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) $\square$ 0,22 (q, 2H), 0,55 (q, 2H), 1,05 (m, 1H), 3,22 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 5,90 (t, 1H), 7,10-7,35 (m, 11H), 7,85 (t, 1H).

LRMS (ES^+) m/z 428 $[\text{MH}]^+$.

5 Bereiding 173

4-Broom-2-chloor-6-trifluormethylpyridine-3-ylamine

6-Trifluormethylpyridine-3-ylamine (150 g, 925 mmol) werd in 500 ml acetonitril gesuspenseerd. Aan de oplossing werd N-chloorsuccinimide (124 g, 925 mmol) toegevoegd en het mengsel werd op 80°C gedurende 2 uur verhit, waarna N-broomsuccinimide (165 g, 925 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd op 80°C gedurende nog 3 uur verhit. Het reactiemengsel werd tot omgevingstemperatuur gekoeld, in vacuo geconcentreerd en in 100 ml diethylether getritureerd, waarbij het precipitaat door filtratie verwijderd werd. Het verkregen filtraat werd in vacuo geconcentreerd en door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met Heptaan:EtOAc, 4:1 gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een donkerrode olie (220 g, 86%) werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\square$ 4,90 (bs, 2H), 7,67 (s, 1H);

LRMS (ES) m/z 275/277 $[\text{MH}]^+$.

20

Bereiding 174

N*4*-Benzyl-2-chloor-6-trifluormethylpyridine-3,4-diamine

4-Broom-2-chloor-6-trifluormethylpyridine-3-ylamine (84 g, 300 mmol) werd in 500 ml DMSO bij aanwezigheid van cesiumfluoride (46,3 g, 305 mmol) en benzylamine (66,6 ml, 610 mmol) geroerd. De verkregen bruine suspensie werd op 150°C gedurende 16 uur verhit. Aan de gekoelde suspensie werd toegevoegd 1500 ml water en het mengsel werd met 2x500 ml diethylether geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten werden op magnesiumsulfaat gedroogd, in vacuo geconcentreerd en door middel van kolomchromatografie op silica onder elutie met Hept:EtOAc, 4:1 tot 2:1 gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding (15,8 g, 17%) als een lichtbruine vaste stof werd verkregen. Het ongewenste isomeer werd op vergelijkbare wijze als een bruine olie geïsoleerd (51,0 g, 48%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,76 (bs, 2H), 4,39-4,41 (d, 2H), 4,53 (bs, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 5H);

LRMS (ES) m/z 302 $[\text{MH}]^+$.

5 Bereiding 175

4,6-dihydroxy-2-trifluormethylnicotinezuurethylester

In een driehalskolf werd tert-butoxide (5,8 g, 51,9 mmol) in 100 ml tetrahydrofuran gesuspendeerd en een oplossing van diethyl-1,3-acetondicarboxylaats (10 g, 49,5 mmol) in 30 ml tetrahydrofuran werd langzaam toegevoegd. Wanneer de toevoeging eenmaal voltooid was werd het mengsel op kamertemperatuur gedurende 30 minuten geroerd. In een tweede driehalskolf, voorzien van een gasafvoer verbonden met de eerste driehalskolf werd 2,2,2-trifluoraceetamide (11,2 g, 98,9 mmol) in 80 ml pyridine opgelost en een vooraf gemengde oplossing van trifluorazijnzuuranhydride (20,8 g, 98,9 mmol) in 30 ml pyridine werd langzaam toegevoegd, het gevormde gas (2,2,2-trifluormethylacetonitril) werd rechtstreeks geleid door de eerste driehalskolf. Wanneer de toevoeging eenmaal voltooid was werd het mengsel in de tweede driehalskolf op kamertemperatuur gedurende 30 minuten geroerd en vervolgens werd het oplosmiddel in vacuo afgedampt en het residu werd op 100 ml 4M HCl gegoten. Het mengsel werd met 150 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De organische laag werd geïsoleerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Het residu werd getritureerd in dichloormethaan en het precipitaat werd gefiltreerd, waarbij 3 g van de in de titel genoemde verbinding als een vaste stof werd verkregen.

^1H -NMR (MeOD): 12,5 (s, 1H), 12,4 (s breed, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,05 (q, 2H), 2,05 (t, 3H).

LRMS (ES^+) m/z 252 $[\text{MH}]^+$.

Bereiding 176

4,6-Dihydroxy-5-nitro-2-trifluormethylnicotinezuurethylester

4,6-Dihydroxy-2-trifluormethylnicotinezuurethylester (1 g, 3,9 mmol) werd in 10 ml geconcentreerd zwavelzuur opgelost en 2 ml rokend salpeterzuur werd druppelsgewijs op kamertemperatuur toegevoegd. Wanneer de toevoeging eenmaal voltooid was werd het mengsel op kamertemperatuur gedurende 30 minuten geroerd. Het meng-

sel werd vervolgens in fijngemalen ijs gegoten en het witte precipitaat werd verzameld, in 50 ml ethylacetaat opgelost, met 50 ml water en 50 ml pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd, waarbij 1,1 g van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 4,25 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

Bereiding 177

6-Trifluormethylpyridine-2,4-diol

10 4,6-Dihydroxy-2-trifluormethylnicotinezurethylester (15 g, 59,7 mmol) werd opgelost in 250 ml geconcentreerd HCl en het mengsel werd bij 115°C gedurende 3 dagen geroerd. Het mengsel werd tot 0°C afgekoeld en 0,88 ammonium werd toegevoegd tot de pH ~7 werd bereikt. De vaste stof die gevormd werd, werd afgefilterd, met water gewassen, azeotropisch gedestilleerd met toluen en in vacuo gedroogd,
15 waarbij 9 g van de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 6,7 (s, 1H), 6,1 (s, 1H).

LRMS (ES^+) m/z 180 $[\text{MH}]^+$.

20

Bereiding 178

(2-Amino-3-nitro-6-vinylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

25 (2-Amino-6-chloor-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-ylmethyl)-carbaminezuurethylester (715 mg / 1,955 mmol), kaliumvinyltrifluorboraat (415 mg / 3,098 mmol), $[1,1'\text{-bis(difenylfosfino)ferroceen}]$ dichloorpalladium(II)· CH_2Cl_2 (90 mg / 0,11 mmol) en triethylamine (0,28 ml / 2,0 mmol) werden gecombineerd in PrOH (8,0 ml) en bij 50°C onder stikstof gedurende 24 uur verhit. Het mengsel werd rechtstreeks vooraf geadsorbeerd op silica en werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie, waarbij de in de titel genoemde verbinding (270 mg) als een purperen
30 hars werd verkregen.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) □ 1,15-1,20 (mult, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,05-4,15 (mult, 2H), 4,90-4,95 (mult, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,20-6,30 (mult, 1H); 6,55-6,65 (mult, 2H) 7,20-7,25 (d / 1H), 7,70 (mult / 1H), 8,35 (s / 1H);
LRMS (ES) m/z 358 [MH]⁺.

5

Bereiding 179

(2-Amino-6-formyl-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

(2-Amino-3-nitro-6-vinylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester (270 mg/0,755 mmol) werd in aceton (5 ml) / water (5 ml) opgelost en osmiumtetroxide (2,5 gew.% in ^tBuOH) (0,10 ml / 0,008 mmol) werd toegevoegd. Er werd gedurende 5 minuten geroerd en een bruine oplossing werd verkregen, waaraan natriummetaperjodaat (500 mg / 3,47 mmol) werd toegevoegd. De oranje suspensie werd gedurende 1 uur geroerd. Deze werd tussen EtOAc (100 ml) en
15 natriumthiosulfaatpentahydraat (20 gew.% in H₂O) (50 ml) verdeeld. De organische fase werd verzameld, met pekkel gewassen, op natriumsulfaat gedroogd en gefiltreerd en tot een bruine hars geconcentreerd. Zuivering door middel van kolomchromatografie onder elutie met EtOAc leverde de in de titel genoemde verbinding (220 mg) als een gele olie.

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 1,15-1,20 (mult, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,10-4,20 (mult, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,0606,15 (br s, 2H), 7,05 (s, 1H); 7,10-7,15 (d, 1H), 7,60 (d / 1H), 8,35-8,40 (s / 1H), 9,75 (s / 1H);
LRMS (AP) m/z 360 [MH]⁺.

25

Bereiding 180

(2-Amino-3-nitro-6-oxazol-5-ylpyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester

(2-Amino-6-formyl-3-nitropyridine-4-yl)(6-methylpyridine-3-yl-methyl)carbaminezuurethylester (190 mg / 0,529 mmol) werd in MeOH (5 ml) opgelost. (4-Tolylsulfonyl)methylisocyanide (124 mg / 0,634 mmol) werd toegevoegd, gevolgd door watervrij kaliumcarbonaat (100 mg / 1,45 mmol). Er werd geroerd onder stikstof gedurende 1 uur en vervolgens in vacuo geconcentreerd. Het mengsel werd

30

tussen EtOAc (100 ml) en H₂O (50 ml) verdeeld. De organische fase werd verzameld, met pekkel gewassen, op natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en tot een zwarte hars geconcentreerd. Zuivering door middel van kolomchromatografie onder elutie met 90:10 DCM/MeOH leverde de in de titel genoemde verbinding (135 mg) als een ongezuiverde bruine vaste stof.

LRMS (ES) m/z 399 $[MH]^+$.

Biologische data

Het vermogen van de verbindingen met formule (I) en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten en polymorfen tot het moduleren van de TLR7-receptor-activiteit wordt aangetoond door middel van een PBL/HCV-repliconbiotest, zoals hieronder gedetailleerd beschreven is, waarbij de volgende afkortingen toegepast kunnen worden:

15	EMCV:	encephalomyocarditisvirus
	IRES:	inwendige ribosomale toegangslocatie
	Huh:	Huh-7 humane hepatomacellijn 7 (parentale cellen toegepast voor het genereren van HCV-repliconcellijnen)
	luc:	luceferase
20	ubi:	ubiquitine
	neo:	neomycine
	ET:	glutaminezuur, threonine (celcultuur adaptieve mutaties in het replicon dat in de test gebruikt is)
	RPMI-FCS:	Roswell Park Memorial Institute (celcultuurmedium voor PBL) - foetaal kalfserum
25	PBL:	perifere bloedlymfocyten

PBL bevat als een subpopulatie plasmacytoïde dendritische cellen die de natuurlijke interferon producerende cellen zijn tijdens een infectie en als zodanig een uitstekend model zijn, waarbij interferoninductiemiddelen geprofileerd kunnen worden. Als een extreem gevoelige antivirale biotest wordt supernatant afgenomen van PBL getest op antivirale activiteit in het HCV-repliconsysteem. Antivirale EC₅₀-waarden worden gedefinieerd als de concentratie van een testverbinding die op PBL wordt toe-

gepast, die resulteert in een 50% reductie van HCV-repliconniveaus op overdracht van een gedefinieerde hoeveelheid PBL-cultuurmedium naar een HCV-replicon die de cel-
lijn bevat. Ofschoon HCV-replicon die cellen bevat, volledig reactief zijn op PBL ge-
conditioneerd medium reageren zij niet rechtstreeks op bekende TLR-agonisten, zoals
5 Resiquimod en Imiquimod.

Het HCV-replicon (Huh-5-2[I389luc-ubi-neo-NS3-3'/ET]) is een in vitro
model van HCV-replicatie, waarbij de luciferasereporter opgenomen is in HCV-se-
quenties en stabiel in stand worden gehouden in de humane hepatomacellijn Huh-7. De
vuurvlieg-luciferasereporter wordt tot expressie gebracht als een luciferase-ubiquitine-
10 neomycinefosfotransferasefusieproteïne die gesplitst wordt door gastheerproteasen,
waarbij luciferase vrijgemaakt wordt. Het replicon bevat tevens een inwendige EMCV
IRES, die translatie stimuleert van HCV NS3-5B-polyproteïne, die in zich bergt cel-
cultuur geadapteerde mutaties, teneinde een hoge kloneringsefficiëntie mogelijk te ma-
ken. De luciferase output is aangetoond als rechtstreeks evenredig te zijn met het ni-
15 veau aan HCV RNA aanwezig in de gastheercel. De vuurvliegluciferaseactiviteit wordt
bepaald onder toepassing van een Bright-Glo™-luciferasetestsysteem vervaardigd door
Promega.

Gewoonlijk wordt 1-3 mg van een testverbinding in 100% (v/v) DMSO
opgelost tot een eindconcentratie van gewoonlijk 1, 4 of 10 mMol of hoger, afhankelijk
20 van de uitgangconcentratie die nodig is bij de test. Een aanvankelijke drievoudige
reeks verdunningsseries van verbindingen in 100% DMSO wordt uit de voorraden be-
reid. De verdunningsreeks wordt vervolgens verder 100 maal verdund met complete
RPMI-FCS. De uiteindelijke concentratie van DMSO in de test is dus 0,1% en die van
de testverbinding is 1/1000 in de 100% DMSO-verdunningsreeks.

25 PBL worden bereid geënt met een hoeveelheid van 5×10^5 /putje/90 μ l in de
eerder bereide verbinding bevattende testplaten (96putjes met een heldere bodem van
TC-kwaliteit) en werden gedurende 24 uur geïncubeerd.

LucUbiNeo-HCV-repliconcellen werden geënt in een hoeveelheid van
10⁴/putje/90 μ l. Deze werden gedurende 24 uur geïncubeerd. Na 24 uur werd 10 μ l
30 medium overgebracht vanuit de PBL-testplaten naar de HCV-repliconplaten en werden
gedurende nog 48 uur geïncubeerd.

Vb. nr.	1	2	3	4	12	15	16	17	18	19	20	21	22
EC ₅₀ (nM)	933	1540	266	497	240	252	104	955	107	355	700	215	450

Vb. nr.	23	24	25	26	27	31	32	34	36	37	38	39	40
EC ₅₀ (nM)	1080	1600	1000	926	453	3260	1710	1300	368	786	848	2200	427

Vb.nr.	49	50	54	55	56	60	61	70	78	82	83	86
EC ₅₀ (nM)	2170	1970	302	2002	1300	445	1680	656	100	127	470	550

Het is wenselijk dat de verbindingen volgens de uitvinding een selectiviteit hebben voor de TLR7-receptor ten opzichte van één of meer andere bekende Toll-achtige receptoren. Het is tevens wenselijk dat de verbindingen volgens de uitvinding een selectiviteit hebben voor de TLR7-receptor ten opzichte van één of meer cellulaire kinasen en/of één of meer purinergerische receptoren, zoals bijvoorbeeld adenosine of fosfodiesterasereceptoren.

Voorbeelden 1, 2, 12 en 15 werden getest en bleken selectief te zijn voor de TLR7-receptor ten opzichte van alle andere bekende Toll-achtige receptoren.

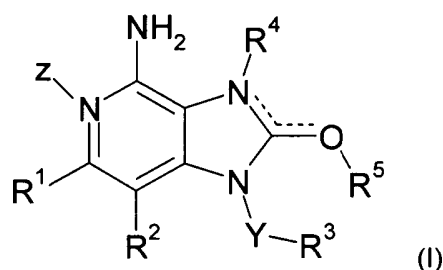
Bovendien werden voorbeelden 1, 2, 12 en 15 getest en bleken selectief te zijn voor de TLR7-receptor met betrekking tot de volgende targets: MEK (door mitogen geactiveerde proteïne kinase/extracellulaire signaalgeruleerde kinase), CDK1 (cyclineafhankelijke kinase-1), CDK2 (van cycline afhankelijke kinase-2), JNK (door stress geactiveerde proteïne kinase), MSK (door mitogen en door stress geactiveerde proteïne kinase), MSK-1, SGK, AMPK, MLCK, CHK-2 en fosfodiesterase-enzymen PDE3, PDE4 en PDE5.

Bovendien werden voorbeelden 12 en 15 getest en bleken selectief te zijn voor de TLR7-receptor ten opzichte van MAP (door mitogen geactiveerde proteïne kinase).

Bovendien werd voorbeeld 15 getest en bleek selectief te zijn voor de TLR7-receptor ten opzichte van alle bekende adenosinereceptoren A1, A2a, A2b en A3.

Conclusies

1. Verbinding met formule (I)



5

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding of tauto-
meer, waarbij

10

(a) Y een rechtstreekse binding is en R^3 uit aryl, (C_1-C_6) alkyl en $-(C_1-C_4)$ alkyleen-O- (C_1-C_4) alkyl gekozen is; of

(b) Y (C_1-C_4) alkyleen is en R^3 uit aryl, (C_3-C_7) cycloalkyl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen is;

15

Z zuurstof is of afwezig is;

R^1 uit H, halogeen, OH, CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -
NHSO₂R⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸, aryl en
heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen is;

20

R^2 uit H, halogeen, OH, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -
NR⁶R⁷, -CO₂R⁶, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)NR⁶SO₂R⁸ en heterocyclyl met 3 tot 10
leden gekozen is; of

25

R^1 en R^2 tot een (C_2-C_5) alkyleenverbinding met elkaar verbonden kunnen zijn,
waarbij de verbinding eventueel 1 of 2 heteroatomen bevat die elk uit N, O en S
gekozen zijn;

R^5 afwezig is en R^4 uit H, (C_3-C_7) cycloalkyl, aryl, $-(CH_2)aryl$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-C(O)R^9$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-C(O)NR^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)alkyleen-O-P(O)(OH)_2$ gekozen is; of

5 R^4 afwezig is en R^5 gekozen is uit R^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-C(O)R^9$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-C(O)NR^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)alkyleen-O-P(O)(OH)_2$;

10 R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar uit H, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)cycloalkyl$ en $-(C_1-C_6)alkyleen(C_3-C_7)cycloalkyl$ gekozen zijn; of R^6 en R^7 tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een verzadigde heteroring met 3 tot 6 leden vormen die verder één of twee heteroatomen gekozen uit N, O en S, bevat;

15 R^8 gekozen is uit $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)cycloalkyl$ en fenyl;

R^9 en R^{10} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)cycloalkyl$, aryl, $-(CH_2)aryl$ en heterocyclyl met 3 tot 10 leden; of

20 R^9 en R^{10} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een heterocyclylgroep met 3 tot 10 leden vormen;

25 R^{11} en R^{12} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H en $(C_1-C_6)alkyl$; of R^{11} en R^{12} tezamen met de stikstof waarmee zij verbonden zijn, een verzadigde heterocyclyl vormen met 3 tot 6 leden die eventueel verder één of twee heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat;

30 de alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, aryl- en heterocyclylgroepen eventueel gesubstitueerd zijn door één of meer atomen of groepen die onafhankelijk uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_3-C_7)cycloalkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$, $-(C_1-C_6)alkyleen-O-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkyleen-OH$, $-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6)alkyleen-NR^{11}R^{12}$, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen zijn ;

met dien verstande dat wanneer R^1 en R^2 H zijn en Z en R^5 afwezig zijn, dan

- (a) R^4 geen methyl is wanneer $Y-R^3$ ethyl is; en
 (b) R^4 geen H of methyl is wanneer $Y-R^3$ methyl is.

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarin R^1 gekozen is uit

- 5 (a) H;
 (b) CN;
 (c) halogeen;
 (d) (C_1-C_6) alkyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;
 (e) tetrahydrofuranoxy;
 10 (f) (C_1-C_6) alkyl gesubstitueerd door een verzadigd heterocyclyl met 3 tot 6 leden dat 1 tot 3 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit N, O en S, waarbij voornoemd heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is door één tot drie groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl;
 15 (g) $-(C_1-C_4)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl;
 (h) $-(C_1-C_4)$ alkyleen-N(H)- (C_1-C_4) alkyleen-O- (C_1-C_4) alkyl;
 (i) (C_1-C_6) alkoxy eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;
 (j) (C_3-C_7) cycloalkyl;
 (k) $-(C_1-C_4)$ alkyleen- (C_3-C_7) cycloalkyl;
 20 (l) $-C(O)NR^6R^7$;
 (m) $-CO_2R^6$;
 (n) $-C(O)R^6$;
 (o) een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen bevat, waarbij het aromatische heterocyclyl met 5 en 6 leden eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van
 25 elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-OH, $-NR^{11}R^{12}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-
 30 $NR^{11}R^{12}$;
 (p) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;
 (q) $-NR^6R^7$;
 (r) $-NH-(C_1-C_4)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl;

waarbij

R^6 , R^7 , R^{11} en R^{12} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.

- 5 3. Verbindings volgens conclusie 1 of 2, waarbij R^1 gekozen is uit
- (a) H;
 - (b) CN;
 - (c) halogeen
 - (d) (C_1-C_6) alkyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;
 - 10 (e) tetrahydrofuranoxy;
 - (f) (C_1-C_6) alkyl gesubstitueerd door morfoline, piperazine of pyrrolidine die eventueel gesubstitueerd zijn door één of twee methylgroepen;
 - (h) $-(C_1-C_4)$ alkyleen-N(H)- (C_1-C_4) alkyleen-O- (C_1-C_4) alkyl;
 - (i) (C_1-C_6) alkoxy, eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;
 - 15 (j) (C_3-C_7) cycloalkyl;
 - (k) $-(C_1-C_4)$ alkyleen (C_3-C_7) cycloalkyl;
 - (l) $-C(O)NR^6R^7$;
 - (m) $-CO_2R^6$;
 - (n) $-C(O)R^6$;
 - 20 (o) een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden welk 1 tot 3 stikstofatomen omvat, waarbij het aromatische heterocyclyl 5 of 6 leden heeft en eventueel gesubstitueerd is door één tot 3 atomen of groepen die onafhankelijk
 - 25 van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-OH, $-NR^{11}R^{12}$ en $-(C_1-C_6)$ alkyleen- $NR^{11}R^{12}$;
 - (p) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;
 - (q) $-NR^6R^7$;
 - 30 (r) $-NH-(C_1-C_4)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl;

waarbij

R^6 , R^7 , R^{11} en R^{12} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.

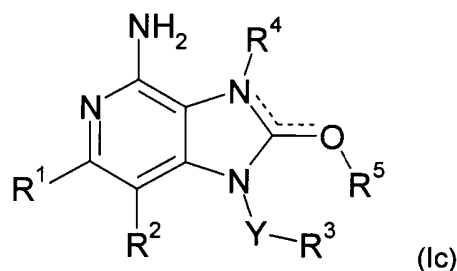
4. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^1 uit methyl of ethyl gesubstitueerd door één tot drie fluoratomen; cyclopropyl; $-(C_1-C_2)$ alkyleen-O- $-(C_1-C_2)$ alkyl; (C_1-C_4) alkoxy, eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl; $-COCH_3$; $-CH_2OCH_3$; en $-CO_2CH_3$ gekozen is.
5. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^1 cyclopropyl of CF_3 is.
6. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-3, waarin R^1 een aromatisch heterocyclyl met 5 leden is welke (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof of zwavelatoom omvat, waarbij het aromatische heterocyclyl met 5 leden eventueel gesubstitueerd is door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_3)$ alkyleen-O- $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyleen-OH, $-NR^{11}R^{12}$ en $-(C_1-C_3)$ alkyleen- $-NR^{11}R^{12}$, waarin R^{11} en R^{12} , zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.
7. Verbinding volgens conclusie 6, waarbij R^1 uit imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, triazol, pyrazol en thiazol gekozen is, die alle eventueel gesubstitueerd zijn door één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF_3 , (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_3)$ alkyleen-O- $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyleen-OH en $-(C_1-C_3)$ alkyleen- $-NR^{11}R^{12}$, waarin R^{11} en R^{12} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.
8. Verbinding volgens conclusie 7, waarbij R^1 gekozen is uit niet-gesubstitueerd oxazolyl, triazol, pyrazol en thiazol.
9. Verbinding volgens conclusie 8, waarbij R^1 oxazolyl is.
10. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^2 gekozen is uit
 - (a) H;

- (b) halogeen
 - (c) (C₁-C₆)alkyl, eventueel gesubstitueerd door één tot drie halogeenatomen;
 - (d) tetrahydrofuranoxy;
 - (e) (C₁-C₆)alkyl gesubstitueerd door een verzadigd heterocyclyl met 3 tot 6 leden dat 1 tot 3 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit N, O en S, waarbij voornoemd heterocyclyl eventueel gesubstitueerd is door één tot drie groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit CF₃, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy en -(C₁-C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
 - (f) -(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
 - (g) -(C₁-C₄)alkyleen-N(H)-(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₄)alkyl;
 - (h) (C₁-C₆)alkoxy, eventueel gesubstitueerd door OH of cyclopropyl;
 - (i) (C₃-C₇)cycloalkyl;
 - (j) -(C₁-C₄)alkyleen(C₃-C₇)cycloalkyl;
 - (k) -C(O)NR⁶R⁷;
 - (l) -CO₂R⁶;
 - (m) -C(O)R⁶;
 - (n) een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welk omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom of (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; of een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen omvat, waarbij het aromatische heterocyclyl 5 of 6 leden heeft en eventueel gesubstitueerd is door één tot 3 atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, CF₃, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -(C₁-C₆)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyleen-OH, -NR¹¹R¹² en -(C₁-C₆)alkyleen-NR¹¹R¹²;
 - (o) fenyl, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 halogeenatomen;
 - (p) -NR⁶R⁷;
 - (q) -NH-(C₁-C₄)alkyleen-O-(C₁-C₆)alkyl;
- waarin
- R⁶, R⁷, R¹¹ en R¹² zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.

11. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R² H of methyl is.

12. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^2 H is.
- 5 13. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin Z afwezig is.
- 10 14. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin Y methyleen is; en R^3 gekozen is uit aryl; een aromatisch heterocyclyl met 5 leden welke omvat (i) 1 tot 4 stikstofatomen of (ii) 1 tot 2 stikstofatomen en 1 zuurstof- of zwavelatoom, dan wel (iii) 1 zuurstof- of zwavelatoom; en een aromatisch heterocyclyl met 6 leden dat 1 tot 3 stikstofatomen omvat, waarbij het aryl en aromatische heterocyclyl eventueel gesubstitueerd zijn door één tot drie atomen of groepen onafhankelijk van elkaar gekozen uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-OH, $-NR^{11}R^{12}$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen- $NR^{11}R^{12}$, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden, waarin R^{11} en R^{12} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.
- 15 15. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin Y methyleen is; en R^3 gekozen is uit fenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridizynyl en pyrazynyl, waarvan elk eventueel gesubstitueerd is met één tot drie atomen of groepen die onafhankelijk van elkaar uit halogeen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy en CF_3 gekozen zijn.
- 20 16. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin Y methyleen is; en R^3 uit fenyl, pyridine-3-yl en 6-methylpyridine-3-yl gekozen is.
- 25 17. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^5 afwezig is; en R^4 uit $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O) R^9 , $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-CO $_2R^9$, $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-C(O) NR^9R^{10} en $-(C_1-C_6)$ alkyleen-O-P(O)(OH) $_2$ gekozen is, waarin R^9 en R^{10} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.
- 30 18. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies, waarin R^4 H is en R^5 afwezig is.

19. Verbinding volgens één of meer der voorafgaande conclusies 1-16, waarin R^4 afwezig is; en R^5 uit $-(C_1-C_6)\text{alkyleen-O-C(O)}R^9$, $-(C_1-C_6)\text{alkyleen-O-CO}_2R^9$, $-(C_1-C_6)\text{alkyleen-O-C(O)}NR^9R^{10}$ en $-(C_1-C_6)\text{alkyleen-O-P(O)}(OH)_2$ gekozen is, waarin R^9 en R^{10} zoals in conclusie 1 gedefinieerd zijn.
20. Verbinding volgens conclusie 1, waarin
 Y methyleen is;
 R^1 uit CF_3 ; cyclopropyl; en oxazol gekozen is;
 R^2 H is;
 R^3 uit fenyl, pyridine-3-yl en 6-methylpyridine-3-yl gekozen is;
 R^4 H is; en
 R^5 afwezig is.
21. Verbinding met formule (Ic)



- of een tautomeer hiervan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van deze verbinding of tautomeer,
 waarin
 Y methyleen is;
 R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, halogeen, OH, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $(C_3-C_7)\text{cycloalkyl}$, $(C_1-C_6)\text{alkoxy}$, $-NR^6R^7$, $-CO_2R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-C(O)NR^6SO_2R^8$, aryl en een heterocyclyl met 3 tot 10 leden;
 of
 R^1 en R^2 met elkaar verbonden kunnen zijn tot een $(C_2-C_5)\text{alkyleenverbinding}$, waarbij de verbinding eventueel 1 of 2 heteroatomen bevat die onafhankelijk van elkaar uit N, O en S gekozen zijn;

R^3 gekozen is uit (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden;

R^4 gekozen is uit R^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$ en $-C(O)NR^9R^{10}$ en R^5 is afwezig; of

5 R^5 gekozen is uit R^9 , $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$ en $-C(O)NR^9R^{10}$, wanneer R^4 afwezig is;

R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H en (C_1-C_6) alkyl;

R^8 gekozen is uit (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl en fenyl;

R^9 en R^{10} onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, aryl, $-(CH_2)$ aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden; of

10 R^9 en R^{10} tezamen met de stikstof waarmee ze verbonden zijn een heterocyclylgroep met 3 tot 10 leden vormen;

waarbij de alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, aryl- en heterocyclylgroepen eventueel gesubstitueerd zijn 'door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyleen-O- (C_1-C_6) alkyl, $NH(C_1-C_6)$ alkyl, $N((C_1-C_6)alkyl)_2$, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen zijn;

met dien verstande dat wanneer R^1 en R^2 H zijn en Z en R^5 afwezig zijn,

(a) R^4 geen methyl is wanneer Y- R^3 ethyl is; en

(b) R^4 geen H of methyl is wanneer Y- R^3 methyl is.

20

22. Verbinding volgens conclusie 21, waarbij R^1 en R^2 elk onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6)alkyl$ en $-C(O)NH(C_1-C_6)alkyleen(C_3-C_7)cycloalkyl$; dan wel R^1 en R^2 met elkaar verbonden kunnen zijn, waarbij een (C_2-C_5) alkyleenbrug gevormd wordt.

25

23. Verbinding volgens conclusie 22, waarin R^1 uit H, methyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$ en $-C(O)NH(CH_2)cyclopropyl$ gekozen is; en R^2 uit H en methyl gekozen is; dan wel R^1 en R^2 met elkaar verbonden zijn, waarbij een C_5 -alkyleenbrug gevormd wordt.

30

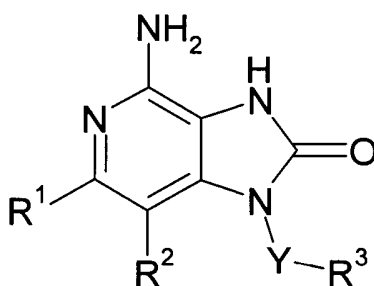
24. Verbinding volgens de conclusies 21-23, waarin R^3 aryl is, dat eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit halogeen, OH, oxo, CF_3 , CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, $(C_1-$

C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, -NH(C₁-C₆)alkyl, -N((C₁-C₆)alkyl)₂, aryl en heterocyclyl met 3 tot 10 leden gekozen zijn.

- 5 25. Verbinding volgens conclusie 24, waarbij R³ fenyl is dat eventueel gesubstitueerd is door één of meer groepen die onafhankelijk van elkaar uit halogeen en CF₃ gekozen zijn.
- 10 26. Verbinding met formule (I) volgens conclusie 1 die uit
 4-amino-1-benzyl-6-cyclopropyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on;
 4-amino-1-benzyl-6-oxazol-2-yl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on; en
 4-amino-1-benzyl-6-trifluormethyl-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-2-on;
 of farmaceutisch aanvaardbare zouten of solvaten van deze verbinding gekozen is.
- 15 27. Farmaceutische samenstelling met een verbinding met formule (I), zoals gedefinieerd in één of meer der voorafgaande conclusies of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding, tezamen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare hulpmiddelen omvat.
- 20 28. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 27 die één of meer additionele therapeutische middelen omvat.
- 25 29. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 28, waarbij het additionele therapeutisch actieve middel of middelen uit inhibitoren van HCV NS3A-proteïne, HCV NS5A-proteïne, HCV NS4B-proteïne, HCV-polymerase, HCV-metalloprotease, HCV-serineprotease, HCV-helicase en p7-proteïne gekozen zijn.
- 30 30. Verbinding met formule (I), zoals gedefinieerd in één of meer der voorafgaande conclusies 1-26 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding voor toepassing als geneesmiddel.
31. Verbinding met formule (I), zoals gedefinieerd in en zoals geclaimd in één of meer der voorafgaande conclusies 1-26 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout

of solvaat van deze verbinding voor de behandeling van een aandoening of ziek-
tetoestand waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken is.

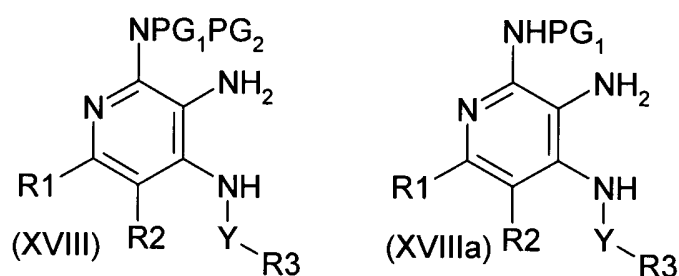
32. Verbinding volgens conclusie 31, waarbij de aandoening of ziektoestand een
5 virale infectie is die gekozen is uit adenovirus, herpes virus, pokkenvirus,
orthomyxovirus, paramyxovirus, coronavirus, papovavirus, papillomavirus,
hepadnavirus, flavivirus, retrovirus en filovirus.
33. Verbinding volgens conclusie 31, waarbij de aandoening of ziektoestand hepatis
10 C is.
34. Toepassing van een verbinding volgens formule (I), zoals gedefinieerd in en zoals
geclaimd in één of meer der voorafgaande conclusies 1-26, dan wel een farma-
ceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van deze verbinding bij de bereiding van
15 een geneesmiddel voor de behandeling van een aandoening of ziektoestand,
waarbij modulering van de TLR7-receptor betrokken is.
35. Werkwijze voor de behandeling van een aandoening of ziektoestand, waarbij
20 modulering van de TLR7-receptor betrokken is in een zoogdier, welke het
toedienen aan het zoogdier van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een
verbinding met formule (I), zoals gedefinieerd in één of meer der voorafgaande
conclusies 1-26 dan wel een farmaceutisch aanvaardbaar zout of solvaat van de
verbinding omvat.
- 25 35. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule (I)



waarin in elke van de formules I, XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV en LXIII, Y-R³ zoals gedefinieerd in conclusie 14 is, R¹ zoals gedefinieerd in conclusie 2 is, R² zoals gedefinieerd in conclusie 10 is, PG¹ en PG² stikstofbeschermende middelen zijn en R¹³ (C₁-C₆)alkyl is,

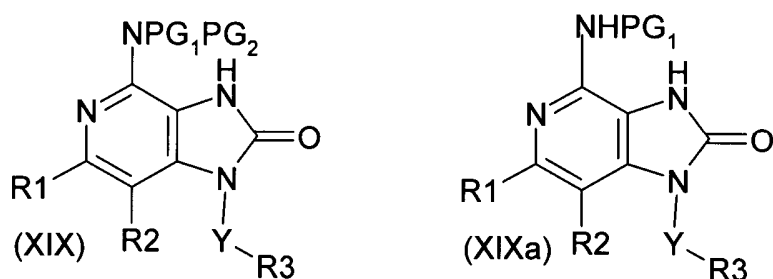
5

- (b) omzetting van een verbinding met formule (XVIII) of (XVIIIa) met een carbonyl afgevend middel omvat



10

waarbij een corresponderende verbinding met formule (XIX) of (XIXa)



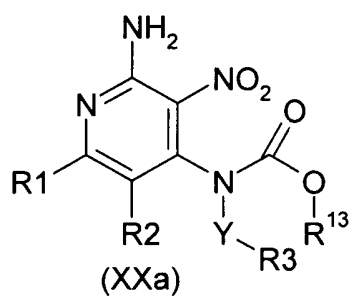
15

wordt gevormd en vervolgens verwijdering van de beschermende groep van de verbinding met formule (XIX) of (XIXa); of

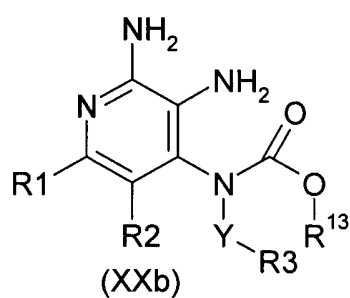
- (b) reductie van een verbinding met formule (XXa) omvat

20

209



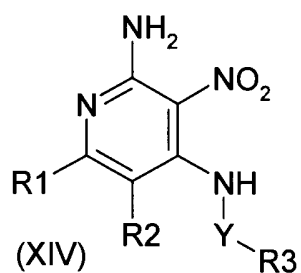
waarbij een verbinding met formule (XXb)



5

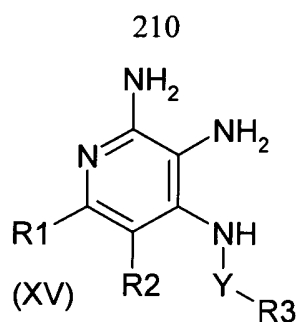
wordt gevormd en vervolgens cyclisering van de verbinding met formule (XXb) door behandeling met een protisch zuur; of

10 (c) reductie van een verbinding met formule (XIV) omvat



waarbij een verbinding met formule (XV)

15

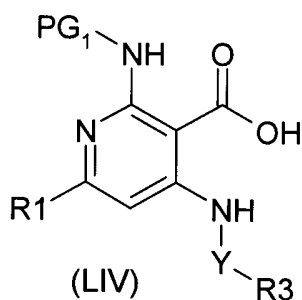


wordt verkregen en vervolgens cyclisering van een verbinding met formule (XV) bij aanwezigheid van een carbonylgroep; of

5

- (e) cyclisering van een verbinding met formule (LIV) omvat bij aanwezigheid van een difenylfosfonylazide in een corresponderende verbinding met formule (XIXa), zoals hierboven en vervolgens hierop aansluitend verwijdering van de bescherming van de aminobeschermende groep

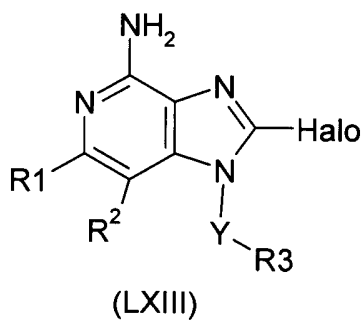
10



dan wel

15

- (f) hydrolyse van een verbinding met formule (LXIII),omvat



36. Verbinding met de formules XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV en LXIII, waarin $Y-R^3$ zoals gedefinieerd in conclusie 14 is, R^1 zoals gedefinieerd in conclusie 2 is, R^2 zoals gedefinieerd in conclusie 10 is, PG^1 en PG^2 stikstofbeschermende middelen zijn en R^{13} (C_1-C_6)alkyl is.

5

37. Verbinding met de formules XVIII, XVIIIa, XIX, XIXa, XXa, XXb, XIV, XV, LIV en LXIII, waarbij $Y-R^3$ zoals gedefinieerd in conclusie 15 of 16 is, R^1 zoals gedefinieerd in één of meer der voorafgaande conclusies 4-6 is, R^2 H of methyl is, PG^1 en PG^2 stikstofbeschermende middelen zijn en R^{13} (C_1-C_6)alkyl is.

10

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE P6013733NL
Nederlands aanvraag nr. 2000480	Indieningsdatum 08-02-2007
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) Pfizer Limited	
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 48384
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC) C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D213/80	
II. ONDERZOCHE TE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimumdocumentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
IPC8	C07D A61K
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 2000480

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP

INV. C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D213/80 C07D213/75
ADD.

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 A61K

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	EENHEID VAN UITVINDING ONTBREEKT zie aanvullingsblad B ----- WO 2005/025583 A (ANADYS PHARMACEUTICALS INC [US]; AVERETT DEVRON R [US]) 24 maart 2005 (2005-03-24) * conclusie 3; verbinding IF *	1-35
A	HEMMI H ET AL: "SMALL ANTI-VIRAL COMPOUNDS ACTIVATE IMMUNE CELLS VIA THE TLR7 MYD88-DEPENDENT SIGNALING PATHWAY", NATURE IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP,, GB, deel 3, nr. 2, februari 2002 (2002-02), bladzijden 196-200, XP009000917, ISSN: 1529-2908 * het gehele document *	1-35
	----- -/--	

☒ 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

"&" lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooipublicatie

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

17 september 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,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Fritz, Martin

**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 2000480

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	FRANKOWSKI A: "Synthesis of imidazo[4,5-c]pyridine and imidazo[4,5-d][1,2]diazepine systems and their ribonucleosides", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, deel 42, nr. 5, 1986, bladzijden 1511-1528, XP002413466, ISSN: 0040-4020 * verbinding 28 *	36,37
X	----- GERSTER ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity-Relationships of 1H-Imidazo[4,5-c]quinolines That Induce Interferon Production", J. MED. CHEM., deel 48, nr. 10, 2005, bladzijden 4181-4191, XP002450996, * Verbinding 3-Deazaadenine, p. 3481; verbinding 37 (p. 3482) * -----	36,37

**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 2000480

In het rapport genoemd octrooi geschrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2005025583	A	24-03-2005	AT 465742 T	15-05-2010
			AU 2004271972 A1	24-03-2005
			BR PI0414045 A	24-10-2006
			CA 2537450 A1	24-03-2005
			CR 8273 A	10-07-2009
			EC SP066465 A	16-11-2006
			EP 1667694 A2	14-06-2006
			ES 2342069 T3	01-07-2010
			GE P20084545 B	25-11-2008
			HK 1091410 A1	13-08-2010
			IL 173890 A	29-02-2012
			JP 2007504232 A	01-03-2007
			KR 20060096415 A	11-09-2006
			MA 28082 A1	01-08-2006
			MX PA06002309 A	19-05-2006
			NZ 545536 A	30-04-2010
			OA 13310 A	13-04-2007
			SG 146637 A1	30-10-2008
			US 2005054590 A1	10-03-2005
			US 2009298863 A1	03-12-2009
			US 2010256169 A1	07-10-2010
			US 2012028999 A1	02-02-2012
			WO 2005025583 A2	24-03-2005

GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING

Octrooiaanvraag Nr.:

SN 48384
NL 2000480

AANVULLINGSBLAD B

De Instantie belast met het uitvoeren van het onderzoek naar de stand van de techniek heeft vastgesteld dat deze aanvraag meerdere uitvindingen bevat, te weten:

1. conclusies: 1-35

Compounds (I) and sub-groups thereof, process for their preparation

2. conclusies: 36, 37

Intermediates (XVIII), (XVIIIa)

3. conclusies: 36, 37

Intermediates (XIX), (XIXa)

4. conclusies: 36, 37

Intermediates (XXa)

5. conclusies: 36, 37

Intermediates (XXb)

6. conclusies: 36, 37

Intermediates (XIV)

7. conclusies: 36, 37

Intermediates (XV)

8. conclusies: 36, 37

Intermediates (LIV)

9. conclusies: 36, 37

Intermediates (LXIII)

Het vooronderzoek werd tot het eerste onderwerp beperkt.

Unity of invention requires a common special technical feature which is not known in the art.

GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING

Octroolaanvraag Nr.:

AANVULLINGSBLAD B

SN 48384
NL 2000480

De Instantie belast met het uitvoeren van het onderzoek naar de stand van de techniek heeft vastgesteld dat deze aanvraag meerdere uitvindingen bevat, te weten:

In the case of products and their intermediates these should comprise a common structural feature distinguishing them from structurally comparable compounds that are known in the art.

Applying this analysis on the products (I) and their immediate precursors (XIX), (XIXa) and (LXIII) it becomes evident that the structural moiety they have in common is the 3-Deazaadenine skeleton (cf. last document in this report) which is present in many known compounds, cf. e.g. third document cited in this report, cpd. 28 on p. 1515; cf. last document cited in this report, cpd. 37 on p. 3482.

Therefore the products (I) and the intermediates (XIX), (XIXa) and (LXIII) do not share a special technical feature which would render them unitary.

Consequently also each of the other intermediates claimed - which are precursors of the intermediates (XIX), (XIXa) and (LXIII) - have no close technical relationship with the products (I) and therefore have to be considered separate inventions



OCTROOICENTRUM NEDERLAND

WRITTEN OPINION

File No. SN48384	Filing date (day/month/year) 08.02.2007	Priority date (day/month/year) 17.02.2006	Application No. NL2000480
International Patent Classification (IPC) INV. C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 C07D213/80 C07D213/75			
Applicant Pfizer Limited te Sandwich, Groot-Brittanni (GB)			

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 Fritz, Martin
--	---------------------------

WRITTEN OPINION

Application number

NL2000480

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

NL2000480

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. 36-37

because:

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

☐ 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. 36-37

☐ 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. IV Lack of unity of invention

1. The requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons:

see separate sheet

2. This report has been established in respect of the following parts of the application:

☐ all parts.

☒ the parts relating to claims Nos. (see Search Report)

WRITTEN OPINION

Application number
NL2000480

**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	1-35
	No: Claims	
Inventive step	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Industrial applicability	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

Claims or parts thereof relating to inventions in respect of which no International search Report has been established need not be subject of the Written Opinion of the International Searching Authority.

Consequently claims 36 and 37 will not be discussed herein.

Re Item IV

Lack of unity of invention

The separate inventions are:

1. Claims 1-35: Compounds (I) and sub-groups thereof, process for their preparation
2. Claims 36-37(part) Intermediates (XVIII), (XVIIIa)
3. Claims 36-37(part) Intermediates (XIX), (XIXa)
4. Claims 36-37(part) Intermediates (XXa)
5. Claims 36-37(part) Intermediates (XXb)
6. Claims 36-37(part) Intermediates (XIV)
7. Claims 36-37(part) Intermediates (XV)
8. Claims 36-37(part) Intermediates (LIV)
9. Claims 36-37(part) Intermediates (LXIII)

They are not so linked as to form a single general inventive concept for the following reasons:

Unity of invention requires a common special technical feature which is not known in the art.

In the case of products and their intermediates these should comprise a common structural feature distinguishing them from structurally comparable compounds that are known in the art.

Applying this analysis on the products (I) and their immediate precursors (XIX), (XIXa) and (LXIII) it becomes evident that the structural moiety they have in common is the 3-deazaadenine skeleton (cf. last document in this report; structural formula on p. 3481) which is present in other known compounds, cf. e.g.

- D3, cpd. 28 on p. 1515

- D4, cpd. 37 on p. 3482.

Therefore the products (I) and the intermediates (XIX), (XIXa) and (LXIII) do not share a special technical feature which would render them unitary.

Consequently also each of the other intermediates claimed - which are precursors of the intermediates (XIX), (XIXa) and (LXIII) - have no close technical relationship with the products (I) and therefore have to be considered separate inventions

Re Item V

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

D1: WO 2005/025583 A (ANADYS PHARMACEUTICALS INC [US]; AVERETT DEVRON R [US]) 24 maart 2005 (2005-03-24)

D2: HEMMI H ET AL: "SMALL ANTI-VIRAL COMPOUNDS ACTIVATE IMMUNE CELLS VIA THE TLR7 MYD88-DEPENDENT SIGNALING PATHWAY" NATURE IMMUNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, deel 3, nr. 2, februari 2002 (2002-02), bladzijden 196-200, XP009000917 ISSN: 1529-2908

D3: FRANKOWSKI A: "Synthesis of imidazo[4,5-c]pyridine and imidazo[4,5-d][1,2]diazepine systems and their ribonucleosides" TETRAHEDRON, ELSEVIER

SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, deel 42, nr. 5, 1986, bladzijden 1511-1528, XP002413466 ISSN: 0040-4020

D4: GERSTER ET AL.: "Synthesis and Structure-Activity-Relationships of 1H-Imidazo[4,5-c]quinolines That Induce Interferon Production" J. MED. CHEM., deel 48, nr. 10, 2005, bladzijden 4181-4191, XP002450996

The present application describes compounds of the general formula (I) (claims 1-3).

The compounds (I) are not known in the art.

Compounds which are bioisosteric analogs of the compounds (I) and sub-groups as disclosed in the present case and used for the same pharmaceutical purpose, i.e. as TLR7 modulators, are known from D1 (cf. cpds. If defined therein in claim 3).

Closest prior art is D1.

The problem underlying the present application was to provide further heterocyclic compounds which can be used as TLR7 modulators.

This problem has been solved by various representatives of the compounds (I) and sub-groups, as was demonstrated in the description.

It is not suggested in D1 to carry out a bioisosteric exchange in the compounds If disclosed therein which would lead to a representative of the compounds claimed in the present case.

Moreover it cannot be predicted, whether such a bioisosteric exchange leaves the pharmacological activities of the molecules disclosed in D1 intact.

The compounds (I) can therefore not be considered obvious for the man skilled in the art, and an inventive step is acknowledged for the subject-matter of claims 1-35.