

(19)

Octrooi Centrum
Nederland

(11) 1029809

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1029809

(22) Ingediend: 25.08.2005

(51) Int.Cl.:

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

(30) Voorrang:
26.08.2004 US 60/605244
14.06.2005 US 60/690803

(41) Ingeschreven:
28.02.2006 I.E. 2006/05

(47) Dagtekening:
17.10.2006

(45) Uitgegeven:
01.12.2006 I.E. 2006/12

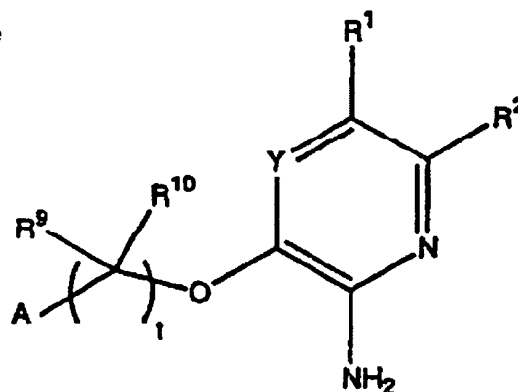
(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Inc. te New York, New York,
Verenigde Staten van Amerika (US).

(72) Uitvinder(s):
Jingrong Jean Cui te San Diego, California (US).
Lee Andrew Funk te San Diego, California (US).
Lei Jia te San Diego, California (US).
Pei-Pei Kung te San Diego, California (US).
Jerry Jialun Meng te San Diego, California (US).
Mitchell David Nambu te San Diego, California (US).
Mason Alan Pairish te San Diego, California (US).
Hong Shen te San Diego, California (US).
Michelle Bich Tran-Dube te San Diego, California (US).

(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) Pyrazool-gesubstitueerde aminoheteroarylverbindingen als proteïnekinaseremmers.

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen met de formule 1. Ook heeft de onderhavige uitvinding betrekking op werkwijzen voor de synthese en toepassing van die verbindingen. Verder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een farmaceutisch preparaat, omvattende voornoemde verbinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager. Voorkeursverbindingen zijn krachtige remmers van het c-Met proteïnekinase. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn nuttig bij de behandeling van abnormale celgroeiaandoeningen, zoals kankers.



NL C 1029809

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooi Centrum Nederland worden ingezien.

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

**Pyrazool-gesubstitueerde aminoheteroarylverbindingen als
proteïnekinaseremmers**

5

Gebied van de uitvinding

De uitvinding betreft in het algemeen nieuwe chemische verbindingen en werkwijzen. Meer in het bijzonder
10 verschaft de uitvinding nieuwe pyrazool-gesubstitueerde aminoheteroarylverbindingen, in het bijzonder aminopyridinen en aminopyrazinen, met proteïne-tyrosinekinaseactiviteit, en werkwijzen voor het synthetiseren en toepassen van dergelijke verbindingen. Voorkeursverbindingen zijn c-
15 Met-remmers nuttig voor de behandeling van abnormale celgroei, zoals kankers.

Achtergrond

20 De hepatocytgroeifactor (HGF) receptor (c-Met of HGFR) receptortyrosinekinase (RTK) is bij vele menselijke kankers getoond te zijn betrokken bij oncogenese, tumorvoortgang met versterkte celmotiliteit en invasie, alsmede metastase (zie b.v. Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J.
25 & Salgia, R. (2003b). Cancer Metastasis Rev. 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). Cytokine Growth Factor Rev. 13, 41-59). c-Met (HGFR) kan worden geactiveerd door overmatige expressie of mutaties in diverse menselijke
30 kankers waaronder kleine cel longkanker (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). Cancer Res. 63, 6272-6281).

c-Met is een receptortyrosinekinase die wordt geactiveerd door het Met proto-oncogen en de biologische effecten van hepatocytgroeifactor (HGF) transduceert, welke ook
35 wordt aangeduid als verstrooiingsfactor (SF). Jiang c.s.,

- Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29:209-248 (1999). c-Met en HGF worden tot expressie gebracht in talrijke weefsels, alhoewel de expressie ervan gewoonlijk overwegend wordt beperkt tot cellen van respectievelijk epitheel en mesenchymale oorsprong. c-Met en HGF zijn vereist voor normale zoogdierontwikkeling en zijn getoond belangrijk te zijn bij celmigratie, celproliferatie en overleving, morfogene differentiatie, en organische van 3-dimensionele buisvormige structuren (b.v. nierbuiszellen, kliervorming, enz.).
- 5 Behalve de effecten ervan op epitheelcellen is gerapporteerd dat HGF/SF een angiogene factor is, en dat c-Met-signalering in endotheelcellen vele van de cellulaire reacties noodzakelijk voor angiogenese kan induceren (proliferatie, motiliteit, invasie).
- 10 De c-Met-receptor is getoond tot expressie te worden gebracht in een aantal menselijke kankers. c-Met en het ligand ervan, HGF, zijn ook getoond mede tot expressie te worden gebracht op verhoogde niveaus in een verscheidenheid aan menselijke kankers (in het bijzonder sarcomen).
- 15 Omdat de receptor en het ligand gewoonlijk tot expressie worden gebracht door verschillende celtypes, wordt c-Met-signalering echter het meest gebruikelijk geregeld door tumor-stroma- (tumor-gastheer-) -wisselwerkingen. Verder zijn c-Met-genversterking, mutatie en omlegging waargenomen in een subreeks van menselijke kankers. Families met kiemlijnmutaties die c-Met-kinase activeren zijn gevoelig voor meervoudige niertumoren alsmede tumoren in andere weefsels. Talrijke onderzoeken hebben de expressie van c-Met en/of HGF/SF gecorreleerd met de toestand van ziektevoortgang van verschillende typen kanker (waaronder long-, colon-, borst-, prostaat-, lever-, pancreas-, hersen-, nier-, eileider-, maag-, huid- en botkankers. Verder is de overmatige expressie van c-Met of HGF getoond te correleren met slechte prognose en ziekte-uitkomst in een aantal belangrijke menselijke kankers waaronder long-, lever-, maag- en borst. c-Met is ook direct geïmpliceerd bij kan-
- 20
- 25
- 30
- 35

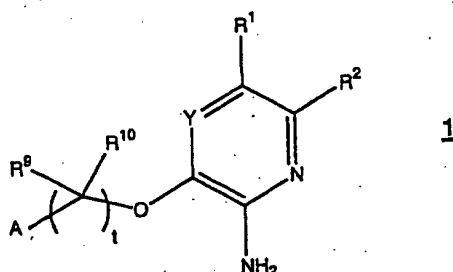
kers zonder een succesvol behandelingsregiem zoals pancreaskanker, glioom en hepatocellulair carcinoom.

Voorbeelden van c-Met (HGFR) remmers, de synthese en toepassing ervan, kunnen worden gevonden in Amerikaanse octrooiaanvraag serienr. 10/786.610, getiteld "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", ingediend op 26 februari 2004, en overeenkomstige internationale aanvraag PCT/US204/005495 met dezelfde titel, ingediend op 26 februari 2004, waarvan de beschrijvingen hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen.

Het zou gewenst zijn om nieuwe c-Met (HGFR) remmers en werkwijzen voor het toepassen van dergelijke remmers te hebben voor de behandeling van abnormale celgroei, zoals kanker.

Samenvatting

In een uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 1



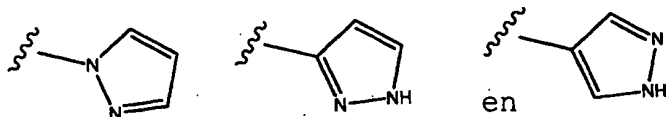
waarbij:

Y N of CR¹² is;

A C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclyl is, en A eventueel is gesubstitueerd door één of meer R³-groepen;

R¹ wordt gekozen uit

5



eventueel gesubstitueerd door één, twee of drie R^{13} -groepen;

10 R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$,
 15 $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$,
 20 $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n OR^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, elke waterstof in R^3
 25 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3-
 30 tot 12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 ,

1029809-

R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^9 en R^{10} onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is; R^9 of R^{10} kan combineren met een ringatoom van A of een substituent van A om een C_{3-12} cycloalkyl, 3-12-ledige heteroalicycyl, C_{6-12} aryl of 5-12-ledige heteroarylring geanelleerd aan A te vormen; en elke waterstof in R^9 en R^{10} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$ is;

R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroali-

- cyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en
- 5 elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;
 elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$,
 10 $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-$
 ledige heteroalicyclyl), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ cycloalkyl), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ aryl), $-(CR^6R^7)_n(5-12-$
 15 $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;
- 20 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
 t 1, 2, 3 of 4 is, en
 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat
- 25 daarvan,
 met dien verstande dat de verbinding niet 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, of 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine is.
- 35 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl,

C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴,
 5 -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵, of -C(O)NR⁴R⁵, is elke waterstof in R³ eventueel gesubstitueerd door R⁸, en kunnen R³-groepen op aangrenzende atomen combineren om een C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂
 10 cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en

is elke R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ onafhankelijk waterstof, halogeën, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl; of kunnen elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3-tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat gekozen uit N, O en S; of kunnen elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel gesubstitueerd door R⁸.
 20
 25

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is A C₆₋₁₂ aryl of 5-12-ledige heteroaryl, eventueel gesubstitueerd door één of meer R³-groepen.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is A fenyl gesubstitueerd door één, twee of drie R³-groepen, bij voorkeur één, twee of drie halogenen.
 30

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander niet onverenigbaar aspect, is t 1, is R⁹ methyl en is R¹⁰ waterstof.
 35

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is Y N en is R² waterstof.

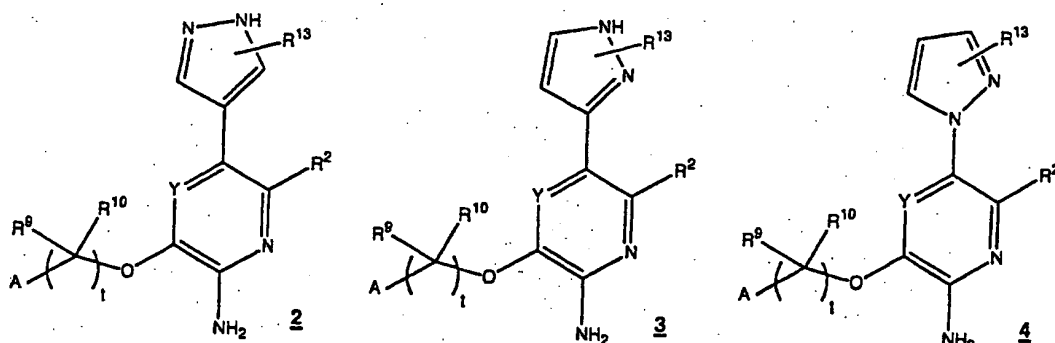
In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is Y CR¹², is R² waterstof, en is R¹² waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is t 1, is R¹⁰ waterstof, en is R⁹ gecombineerd met een ringatoom van A om een C₃₋₁₂ cycloalkyl geanelleerd aan A te vormen.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 2, 3 of 4

15

20



25 waarbij:

Y N of CR¹² is;

A C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycyl is, en A eventueel is gesubstitueerd door één of meer R³-groepen;

R² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂-OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ of -C(O)NR⁴R⁵ is, en elke waterstof in R² eventueel is gesubstitueerd door R⁸;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$,
 5 $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)-NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige\ heteroalicycclyl)$ of $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$ is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^9 en R^{10} onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicy-

- clyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is; R^9 of R^{10} kunnen combineren met
- 5 een ringatoom van A of een substituent van A om een C_{3-12} cycloalkyl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, C_{6-12} aryl of 5-12-ledige heteroarylring geanelleerd aan A te vormen; en elke waterstof in R^9 en R^{10} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;
- 10 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige\ heteroalicycclyl)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$ of $-CN$ is,
- 15 en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$ is;
- 20 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en
- 25 elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;
- elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)-NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-ledige\ heteroalicycclyl)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\ cycloalkyl)$,
- 30 $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\ aryl)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-
- 35

ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen, en elke waterstof in R¹³ eventueel is gesubstitueerd door R³;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

5 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

t 1, 2, 3 of 4 is, en

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan,

10 met dien verstande dat de verbinding niet 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, of 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine is.

20 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R³ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nNR⁴R⁵, -O(CR⁶R⁷)(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵, of -C(O)NR⁴R⁵, is elke waterstof in R³ eventueel gesubstitueerd door R⁸, en kunnen R³-groepen op aangrenzende atomen
30 combineren om een C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen; en

is elke R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ onafhankelijk waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl; of kunnen elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof

waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroaryl-groep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele hetero-atomen bevat gekozen uit N, O en S; of kunnen elke twee
 5 van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

10 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is A C_{6-12} aryl of 5-12-ledige heteroaryl, eventueel gesubstitueerd door één of meer R^3 -groepen.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar
 15 aspect, is A fenyl gesubstitueerd door één, twee of drie R^3 -groepen, bij voorkeur één, twee of drie halogenen.

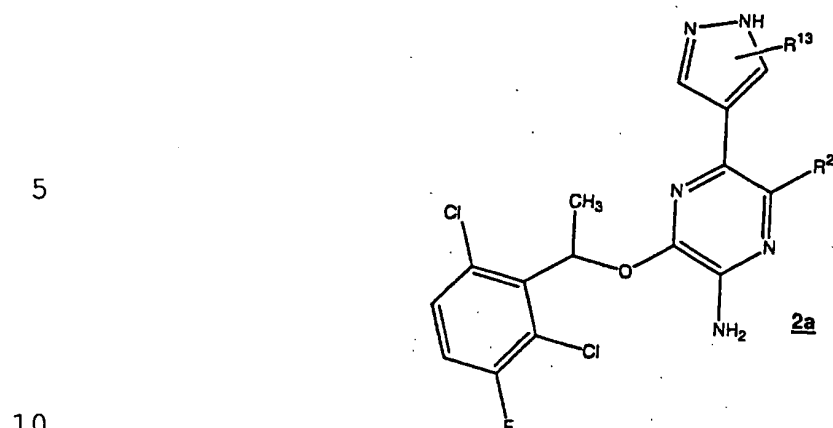
In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander niet onverenigbaar aspect, is t 1, is R^9 methyl en is R^{10} waterstof.

20 In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is Y N en is R^2 waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar
 25 aspect, is Y CR^{12} , is R^2 waterstof en is R^{12} waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm, en in combinatie met elk ander bepaald niet onverenigbaar aspect, is t 1, is R^{10} waterstof, en wordt R^9 gecombineerd met een ringatoom van A om een C_{3-12} cycloalkylring geanel-
 30 leerd aan A te vormen.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 2a



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

20 elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

30 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3-

tot 12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroaryl-
groep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele hetero-
atomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 ,
 R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen
5 worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-
12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep
te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel
is gesubstitueerd door R^8 , of elke twee waterstofatomen op
hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een
10 oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alke-
nyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige
heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$,
 $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl,
15 $-O-(CH_2)_n (3-12-ledige\ heteroalicycyl)$ of $-O-(CH_2)_n (5-12-$
ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel
is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} al-
koxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicy-
20 clyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$
cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n (3-12-ledige\ hete-$
roalicycyl), $-O-(CH_2)_n (5-12-ledige\ heteroaryl)$ of $-CN$ is,
en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door
halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of vol-
25 ledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeel-
telijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of
 $-SO_2$;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alke-
nyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige
heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2-$
30 $NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$,
 $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$,
 $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)-$
 $NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n (3-12-$
35 ledige heteroalicycyl), $-(CR^6 R^7)_n (C_{3-12}\ cycloalkyl)$,
 $-(CR^6 R^7)_n (C_{6-12}\ aryl)$, $-(CR^6 R^7)_n (5-12-ledige\ heteroaryl)$,
 $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$ of $-(CR^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aan-

grenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

- 5 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

- 10 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$,
 15 $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$,
 $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$,
 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of
 $-C(O)NR^4R^5$, is elke waterstof in R^3 eventueel gesubstitueerd door R^8 , en kunnen R^3 -groepen op aangrenzende atomen
 20 combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;
 en

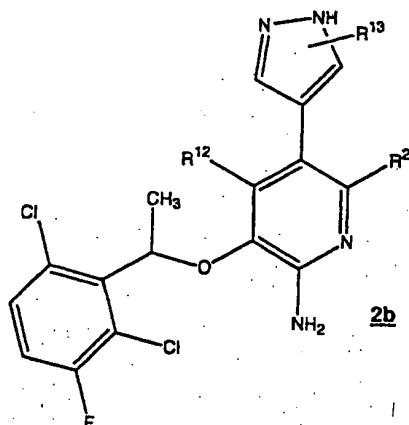
- is elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl;
 25 of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S;
 30 of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen;
 35 en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^2 waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 2b

5

10



15

waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclicylgroep te vormen;

35

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cyclo-

alkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om
 5 een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂
 10 aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel is gesubstitueerd door R⁸, of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel een oxosubstituent is;

15 elke R⁸ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂ alkyl, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂ cycloalkyl, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂ aryl, -O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl) of -O-(CH₂)_n(5-12-
 20 ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R⁸ eventueel is gesubstitueerd door R¹¹;

elke R¹¹ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -O-C₁₋₁₂ alkyl, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂
 25 cycloalkyl, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂ aryl, -O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl), -O-(CH₂)_n(5-12-ledige heteroaryl) of -CN is, en elke waterstof in R¹¹ eventueel is gesubstitueerd door halogeen, -OH, -CN, -C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -O-C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -CO, -SO of
 30 -SO₂;

R¹² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂-
 35 OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵,

$-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-$
 10 ledige heteroalicycclyl), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ cycloalkyl), $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ aryl), $-(CR^6R^7)_n(5-12-$ ledige heteroaryl), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan,

met dien verstande dat de verbinding niet 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, of 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine is.

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$,

$-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, of
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, is elke waterstof in R^3 eventueel gesubstitu-
 5 eerd door R^8 , en kunnen R^3 -groepen op aangrenzende atomen
 combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12}
 cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen;
 en

is elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halo-
 geen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cyclo-
 10 alkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige
 heteroaryl; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebon-
 den aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstof-
 atoom waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om
 een 3- tot 12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige hete-
 15 roarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele
 heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of kunnen elke
 twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstof-
 atoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12}
 aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroa-
 20 rylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en
 R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^2 waterstof.

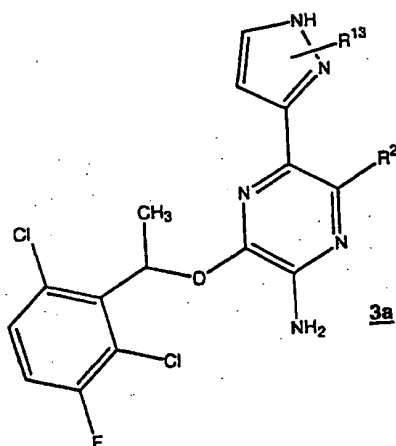
In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm
 25 is R^{12} waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm zijn R^2 en R^{12} waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 3a

30

35



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclicylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om

een 3- tot 12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom
 5 kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl,
 15 $-O-(CH_2)_n (3-12\text{-ledige heteroalicycyl})$ of $-O-(CH_2)_n (5-12\text{-ledige heteroaryl})$ is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n (3-12\text{-ledige heteroalicycyl})$, $-O-(CH_2)_n (5-12\text{-ledige heteroaryl})$ of $-CN$ is,
 20 en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2-NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)-NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n (3-12\text{-ledige heteroalicycyl})$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{3-12} \text{ cycloalkyl})$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{6-12} \text{ aryl})$, $-(CR^6 R^7)_n (5-12\text{-ledige heteroaryl})$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$ of $-(CR^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aan-
 30
 35

grenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

- 5 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

- 10 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$,
 15 $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, of $-C(O)NR^4R^5$, is elke waterstof in R^3 eventueel gesubstitueerd door R^8 , en kunnen R^3 -groepen op aangrenzende atomen
 20 combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen; en

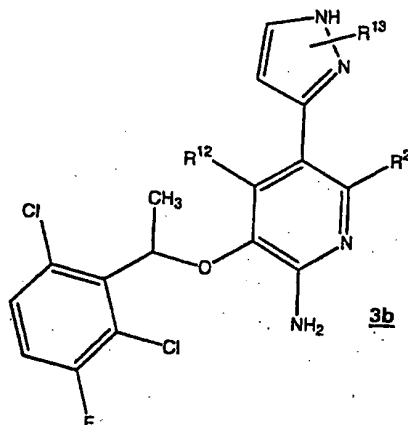
- is elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^2 waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 3b

5

10



15

waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclicylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cyclo-

- alkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele hetero-atomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel is gesubstitueerd door R⁸, of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel een oxo-substituent is;
- elke R⁸ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂ alkyl, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂ cycloalkyl, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂ aryl, -O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl) of -O-(CH₂)_n(5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R⁸ eventueel is gesubstitueerd door R¹¹;
- elke R¹¹ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -O-C₁₋₁₂ alkyl, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂ cycloalkyl, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂ aryl, -O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl), -O-(CH₂)_n(5-12-ledige heteroaryl) of -CN is, en elke waterstof in R¹¹ eventueel is gesubstitueerd door halogeen, -OH, -CN, -C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -O-C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -CO, -SO of -SO₂;
- R¹² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂-OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵,

$-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), $-(CR^6R^7)_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), $-(CR^6R^7)_n$ (C_{6-12} aryl), $-(CR^6R^7)_n$ (5-12-ledige heteroaryl), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, of $-C(O)NR^4R^5$, is elke waterstof in R^3 eventueel gesubstitueerd door R^8 , en kunnen R^3 -groepen op aangrenzende atomen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en

is elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige

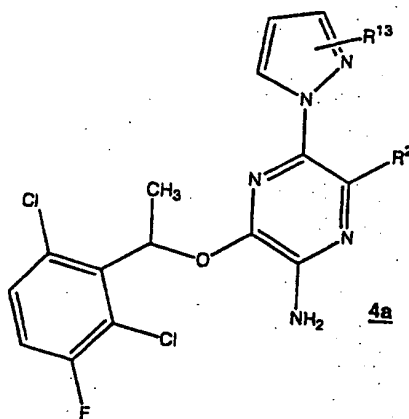
heteroaryl; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^2 waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^{12} waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm zijn R^2 en R^{12} waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 4a



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroarylgroep, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 N R^4 R^5$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$,

$-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-$
 5 NR^4R^5 , $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$,
 $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)-$
 $(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)-$
 10 NR^5R^6 , $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3
 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

15 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom
 20 waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom
 25 kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

30 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$,
 $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl,
 35 $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige\ heteroalicyclyl)$ of $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$ is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2-NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)-NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl), $-(CR^6 R^7)_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), $-(CR^6 R^7)_n$ (C_{6-12} aryl), $-(CR^6 R^7)_n$ (5-12-ledige heteroaryl), $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$ of $-(CR^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n OR^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of

-C(O)NR⁴R⁵, is elke waterstof in R³ eventueel gesubstitu-
eerd door R⁸, en kunnen R³-groepen op aangrenzende atomen
combineren om een C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂
cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

5 en

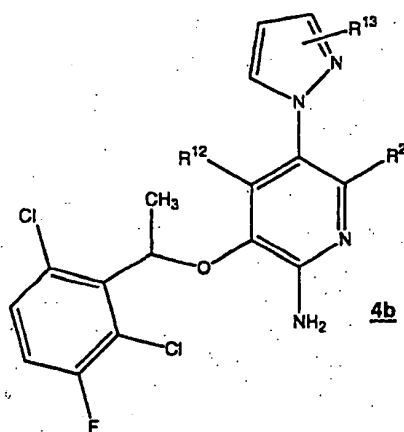
is elke R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ onafhankelijk waterstof, halo-
geen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cyclo-
alkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige
heteroaryl; of kunnen elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebon-
den aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstof-
atoom waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om
een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige hete-
roarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele
heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of kunnen elke
15 twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde koolstof-
atoom worden gecombineerd om een C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂
aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroa-
rylgroep te vormen; en is elke waterstof in R⁴, R⁵, R⁶ en
R⁷ eventueel gesubstitueerd door R⁸.

20 In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R²
waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding
een verbinding met formule 4b

25

30



35 waarbij:

R² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂
alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroali-

cyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en

5 elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$,
 10 $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3-tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl,

-O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl) of -O-(CH₂)_n(5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R⁸ eventueel is gesubstitueerd door R¹¹;

5 elke R¹¹ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₁₂ alkoxy, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -O-C₁₋₁₂ alkyl, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂ cycloalkyl, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂ aryl, -O-(CH₂)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl), -O-(CH₂)_n(5-12-ledige heteroaryl) of -CN is, en elke waterstof in R¹¹ eventueel is gesubstitueerd door
10 halogeen, -OH, -CN, -C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -O-C₁₋₁₂ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -CO, -SO of -SO₂;

R¹² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂-OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ of -C(O)NR⁴R⁵ is, en
20 elke waterstof in R¹² eventueel is gesubstitueerd door R³;

elke R¹³ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂-NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴,
25 -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)-NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl), -(CR⁶R⁷)_n(C₃₋₁₂ cycloalkyl),
-(CR⁶R⁷)_n(C₆₋₁₂ aryl), -(CR⁶R⁷)_n(5-12-ledige heteroaryl),
30 -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵ of -(CR⁶R⁷)_nC(O)R⁴ is, R¹³-groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R¹³ eventueel is gesubstitueerd door R³;

35 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvormen is elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-O(CR^6 R^7)(CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$, $-O(CR^6 R^7)(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, of $-C(O) NR^4 R^5$, is elke waterstof in R^3 eventueel gesubstitueerd door R^8 , en kunnen R^3 -groepen op aangrenzende atomen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en

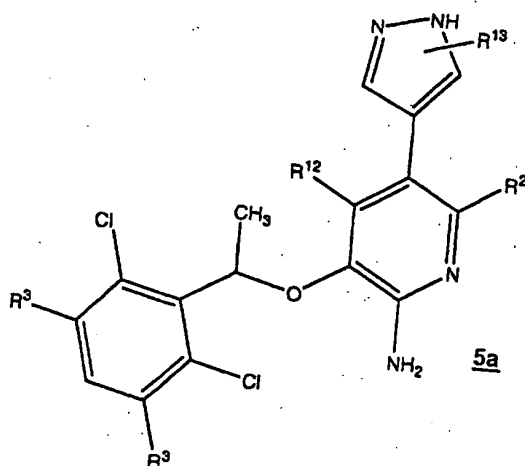
is elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, worden gecombineerd om een 3-tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroaryl-groep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele hetero-atomen bevat, gekozen uit N, O en S; of kunnen elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

In een bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^2 waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm is R^{12} waterstof.

In een ander bepaald aspect van deze uitvoeringsvorm zijn R^2 en R^{12} waterstof.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding met formule 5a



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel wordt gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan

deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroaryl-groep te vormen, welke eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van
 5 R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxo-
 10 substituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$,
 15 $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door
 20 halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 -OR^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$,
 30 $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) N R^4 R^5$ is, en
 35 elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige

heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-$
 NR^4R^5 , $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$,
 $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)-$
 5 NR^4R^5 , $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-$
 ledige heteroalicyclyl), $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}$ cycloalkyl),
 $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}$ aryl), $-(CR^6R^7)_n(5-12-ledige$ heteroaryl),
 $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aan-
 grenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-
 10 ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroa-
 licyclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel
 is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

15 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

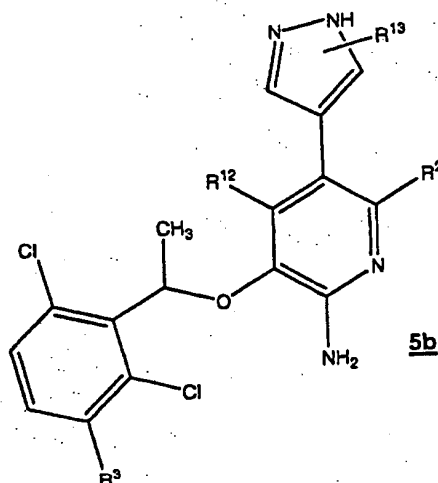
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat
 daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding
 een verbinding met formule 5b

20

25

30



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12}
 alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroali-
 cyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2-$
 35 OR^4 , $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$,
 $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,

$-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

R^3 halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)-NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3-tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige\ heteroalicycclyl)$ of $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$ is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig kan zijn gehalogeneerd, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n$ (3-12-ledige heteroalicycyl), $-(CR^6 R^7)_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), $-(CR^6 R^7)_n$ (C_{6-12} aryl), $-(CR^6 R^7)_n$ (5-12-ledige heteroaryl), $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$ of $-(CR^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

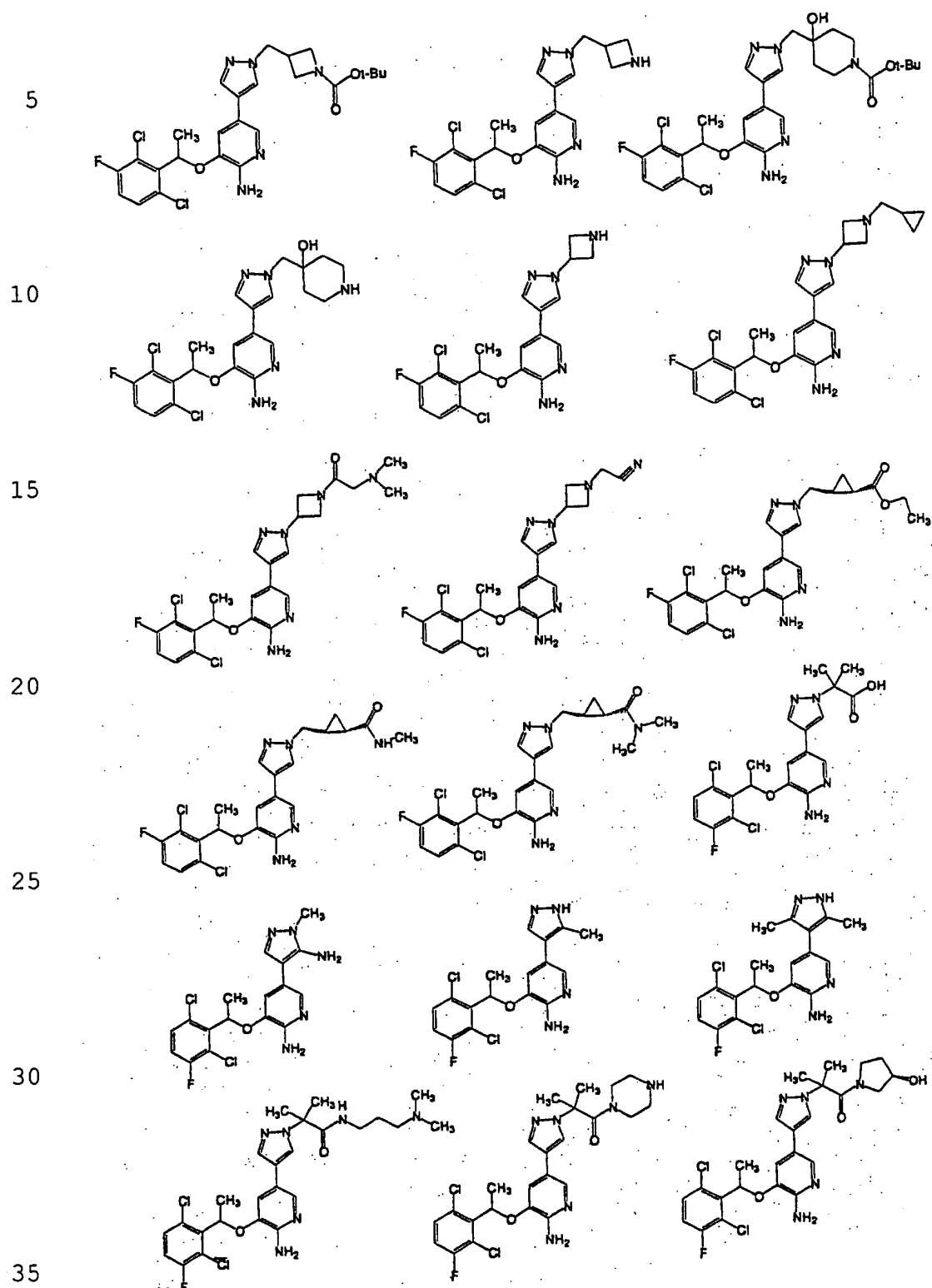
elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

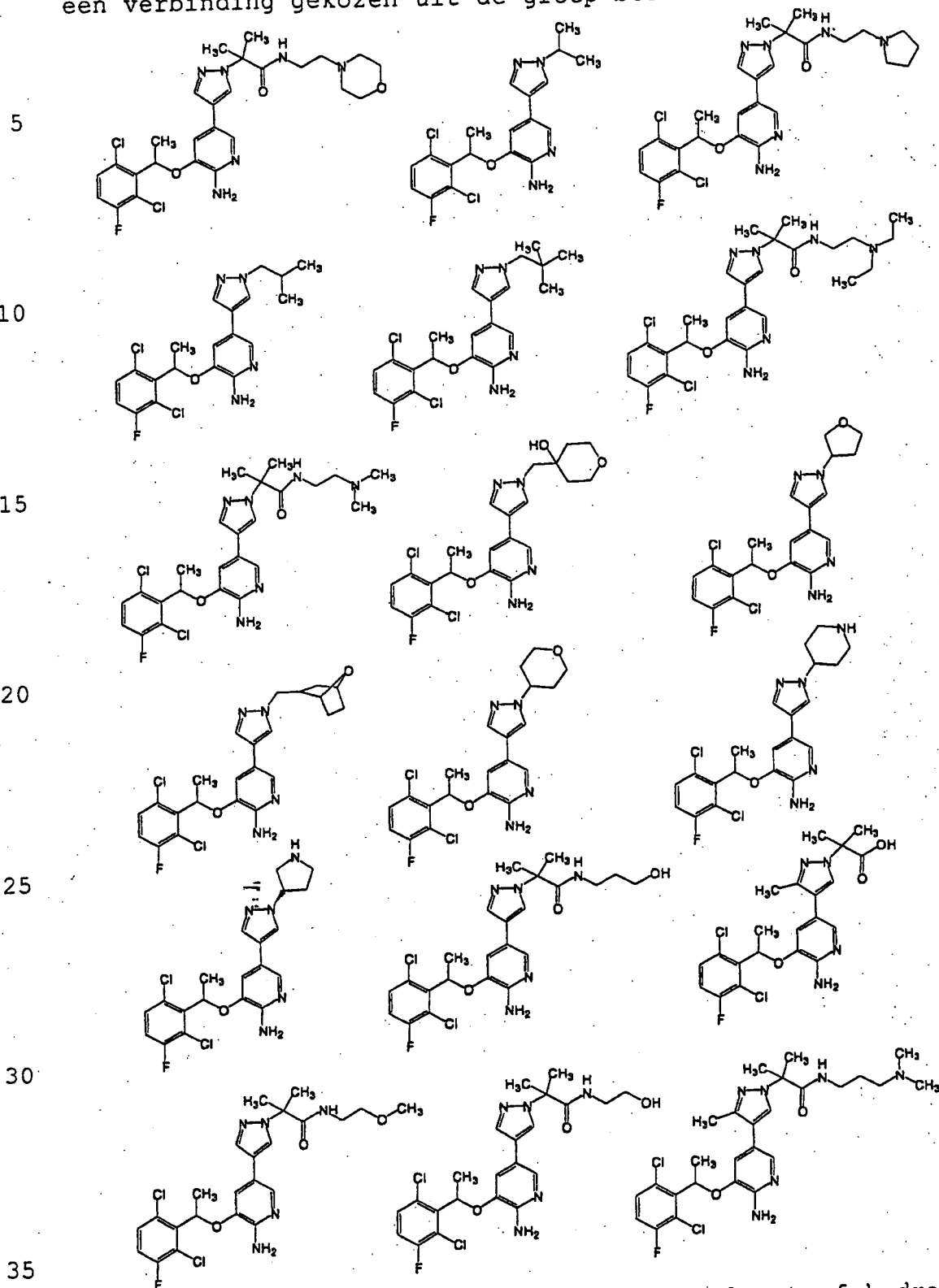
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



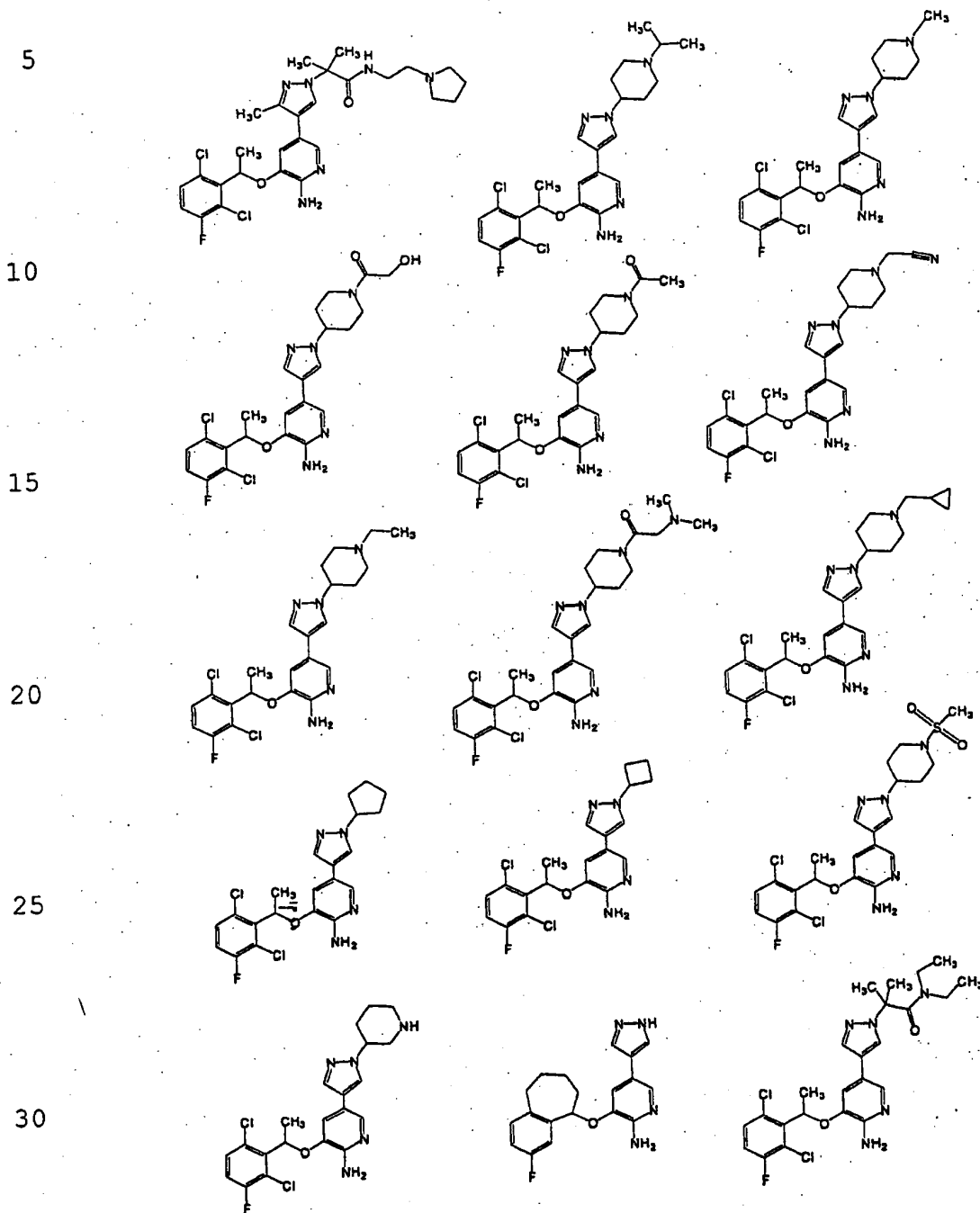
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

1029809-

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

5

10

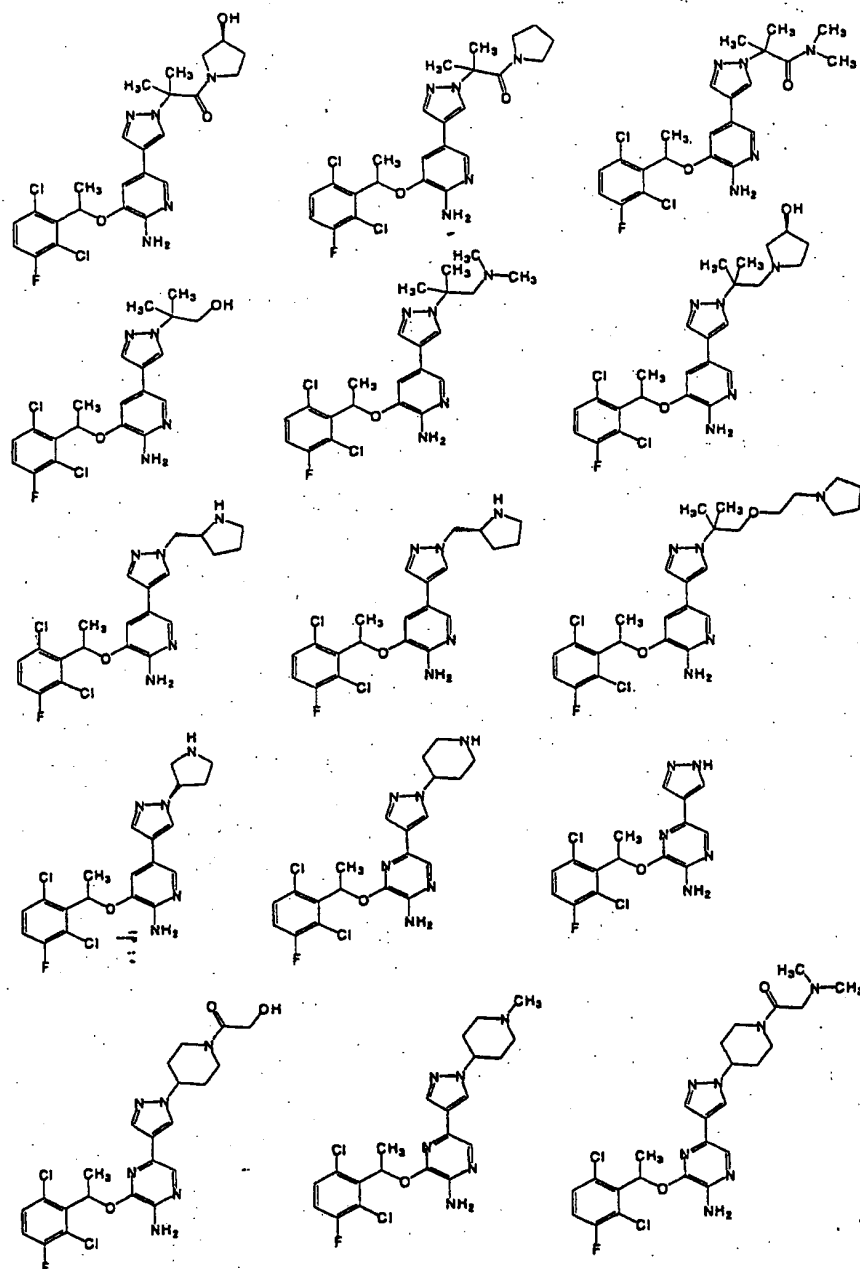
15

20

25

30

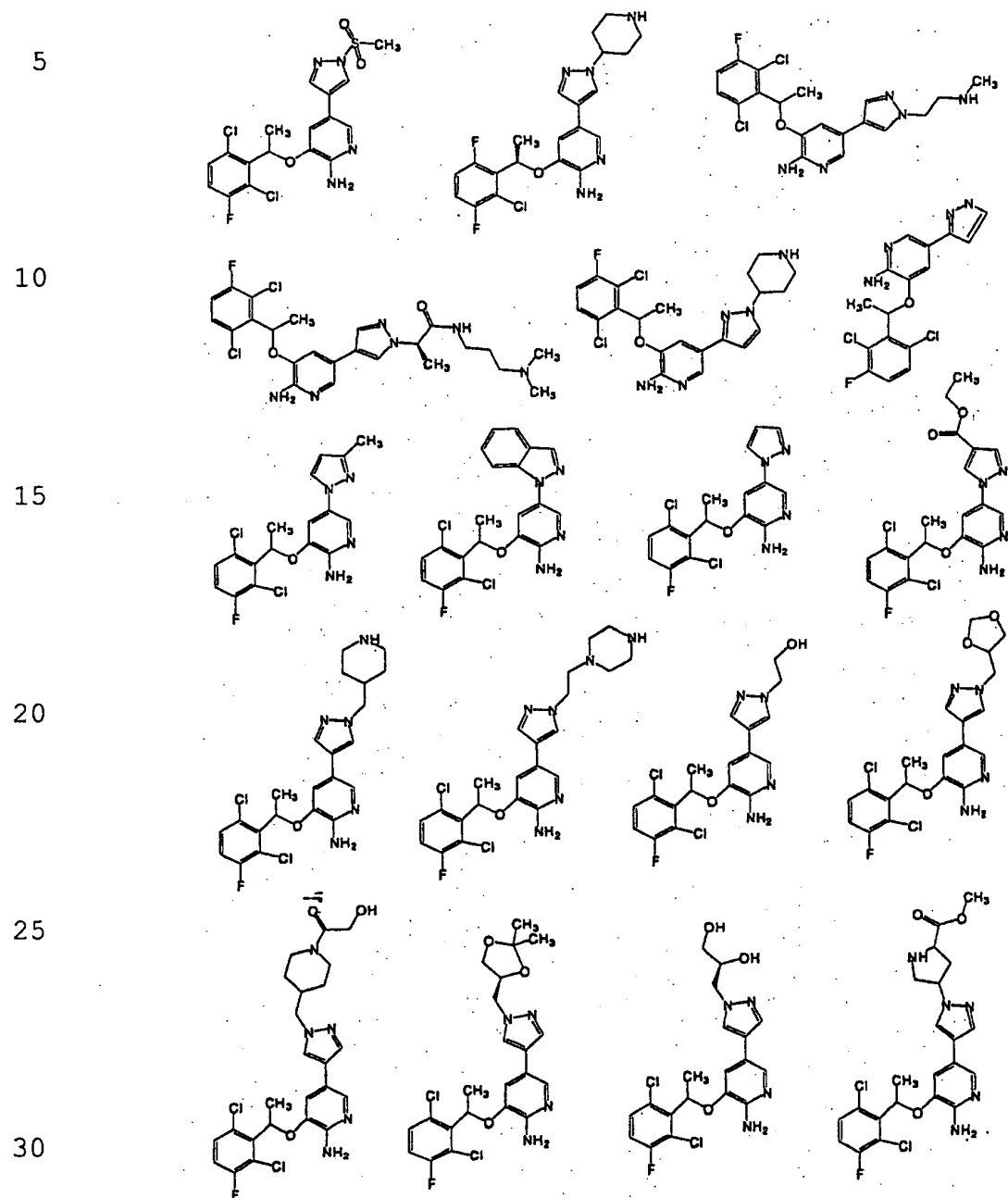
35



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

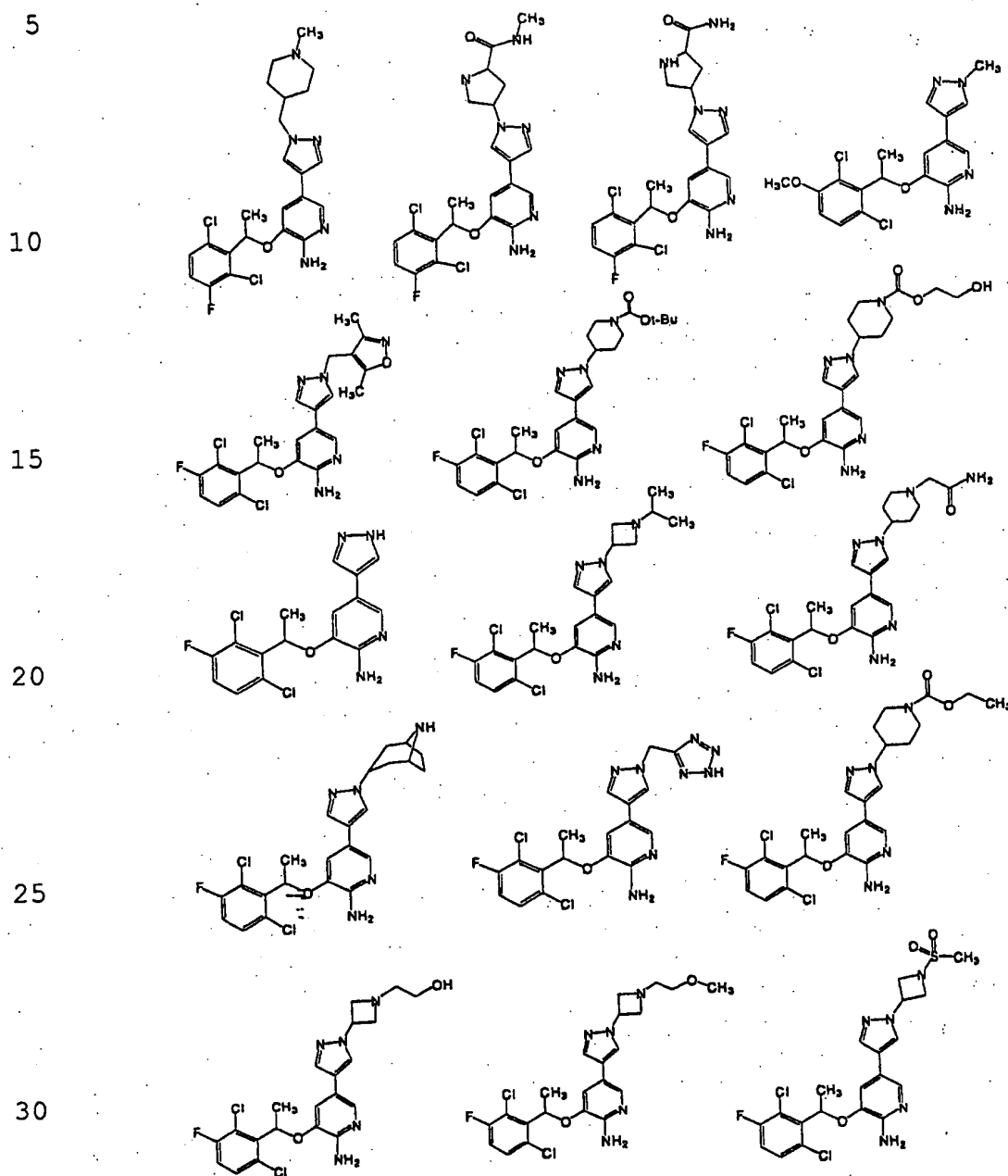
1029809-

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

5

10

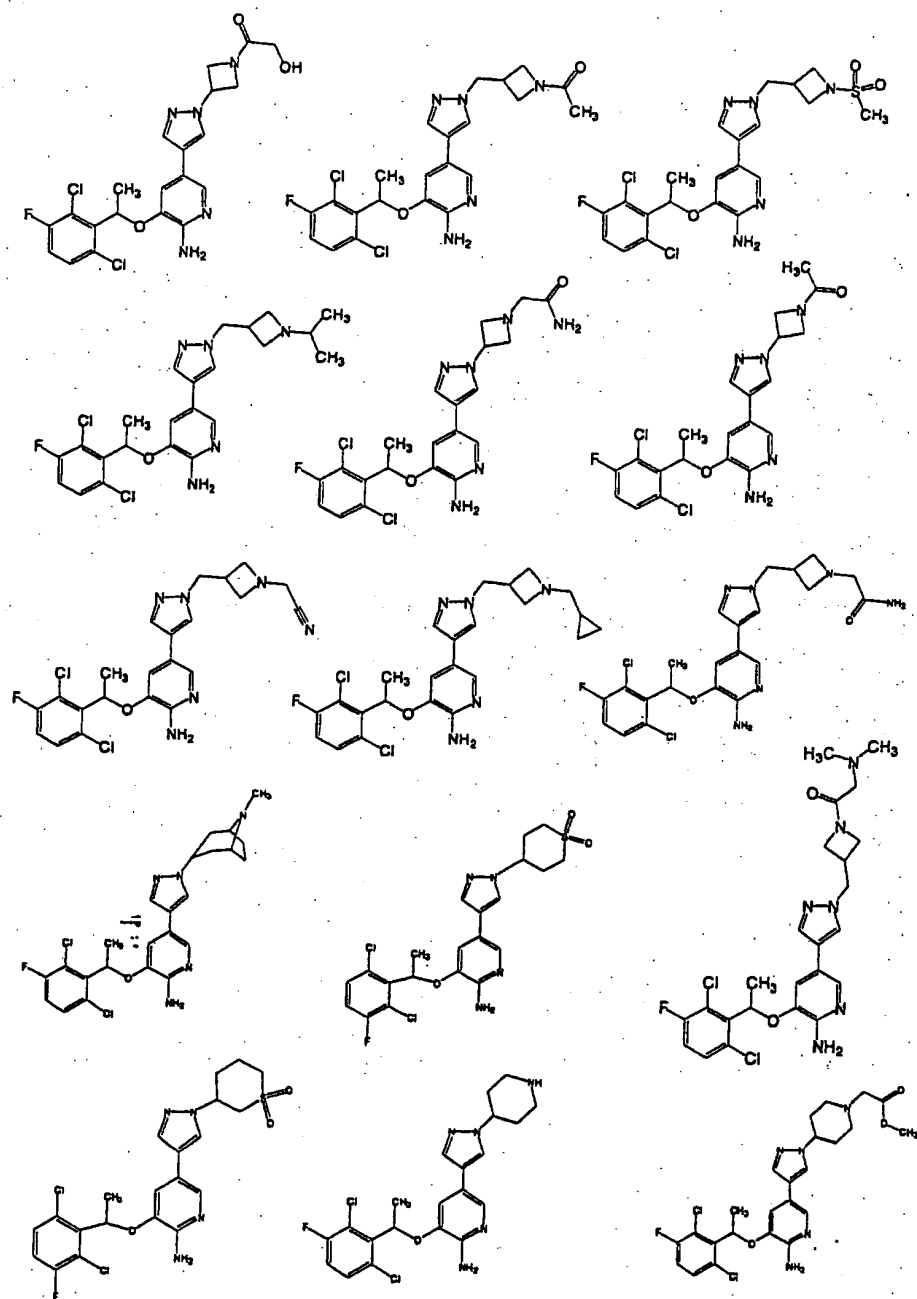
15

20

25

30

35



en

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

1029809-

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

5

10

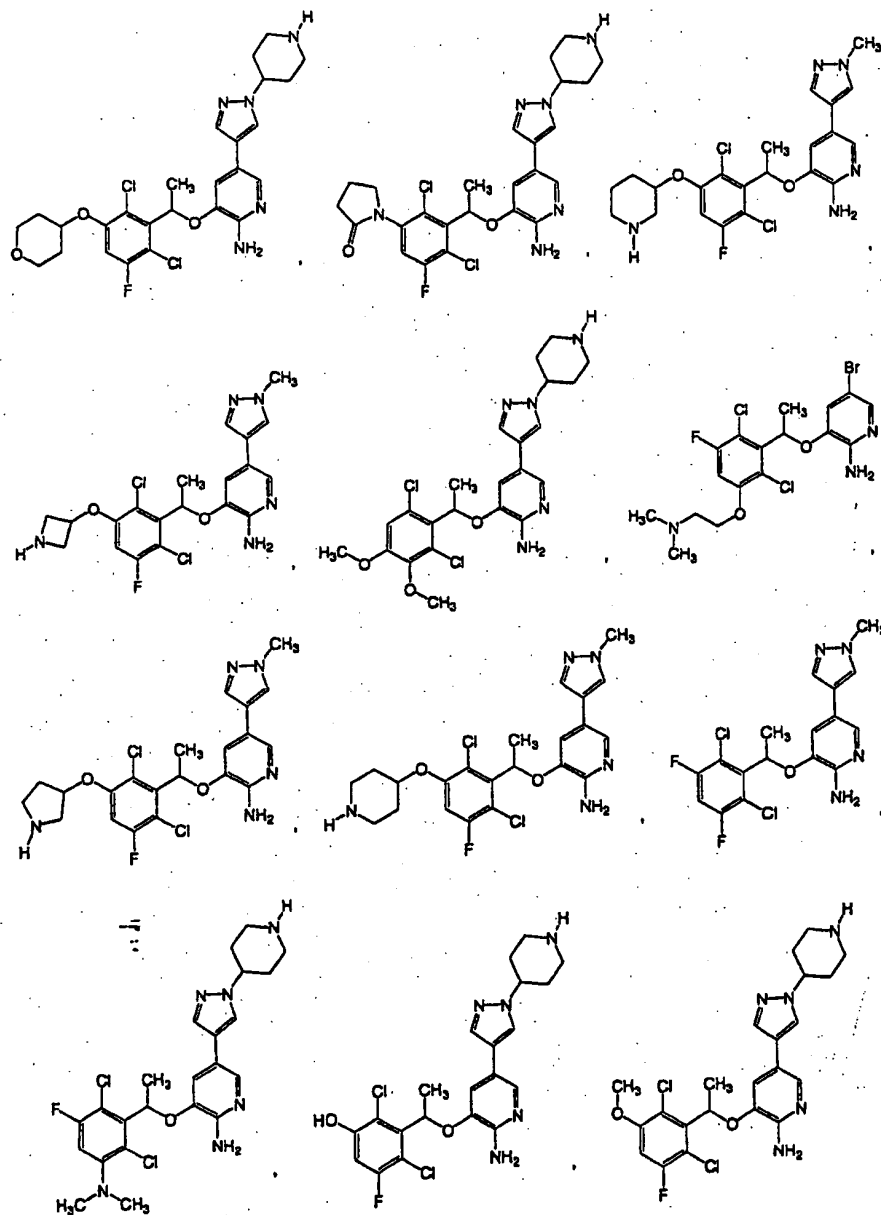
15

20

25

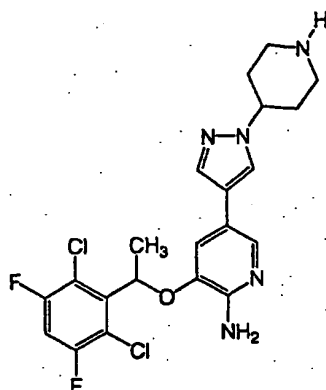
30

35



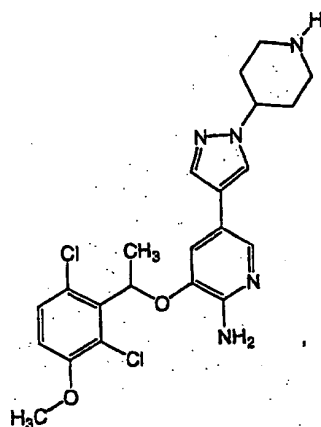
en

5

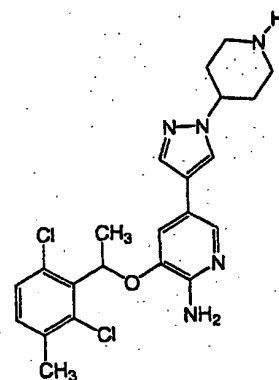
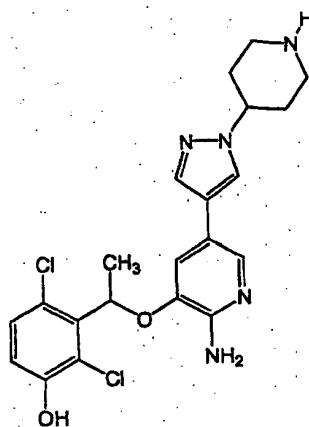


10 In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

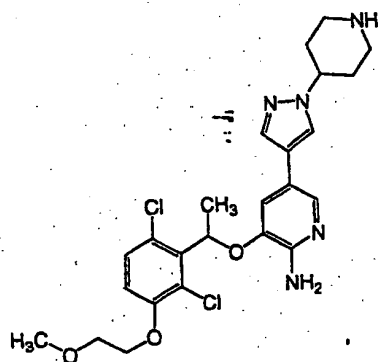
15



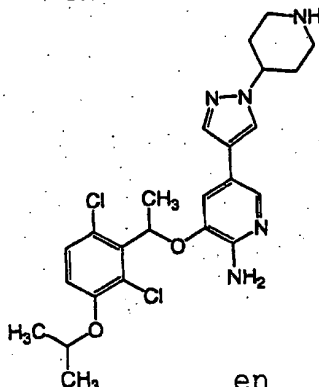
20



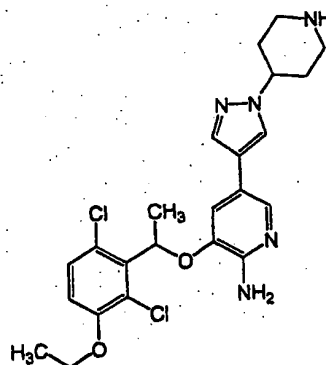
25



30

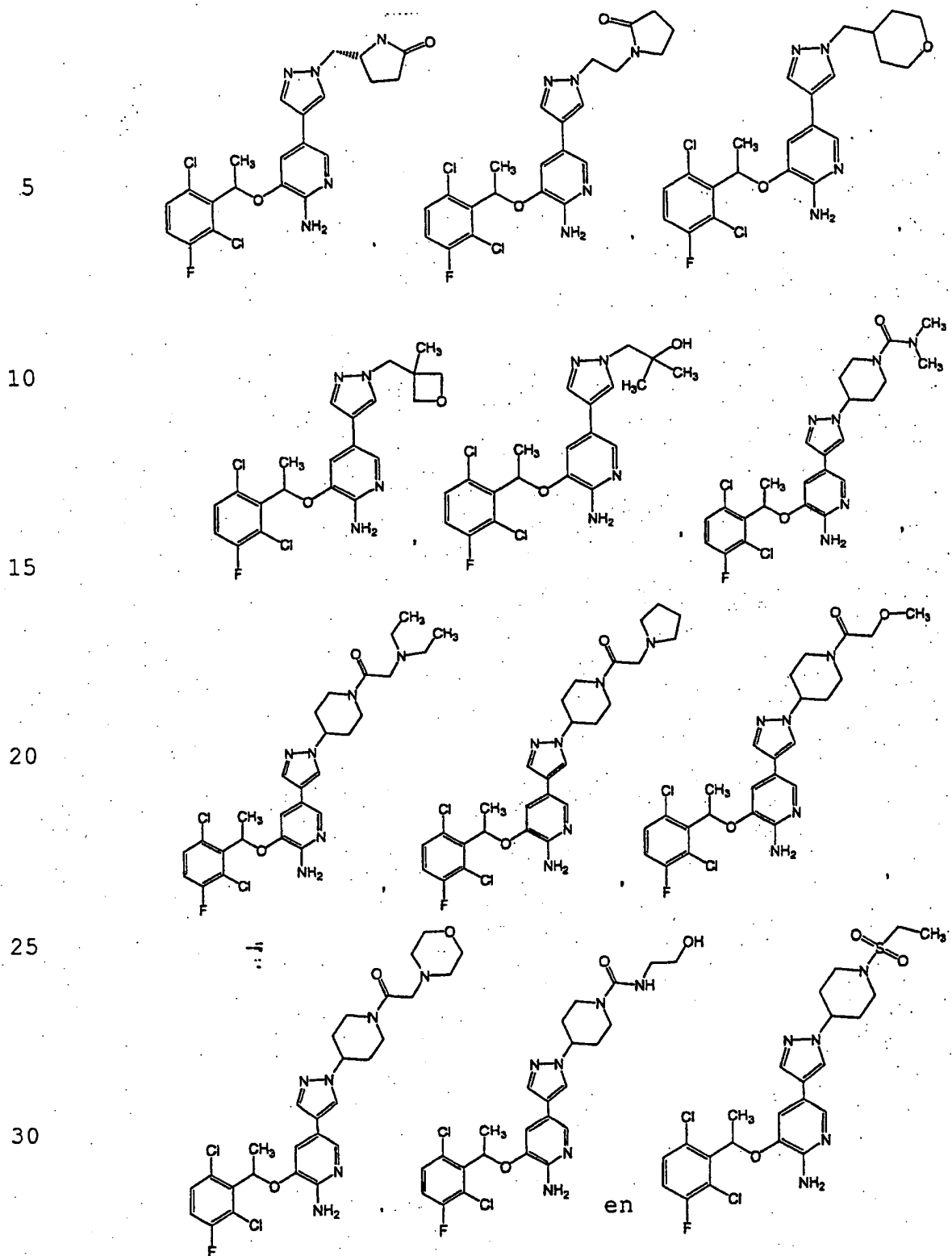


en



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

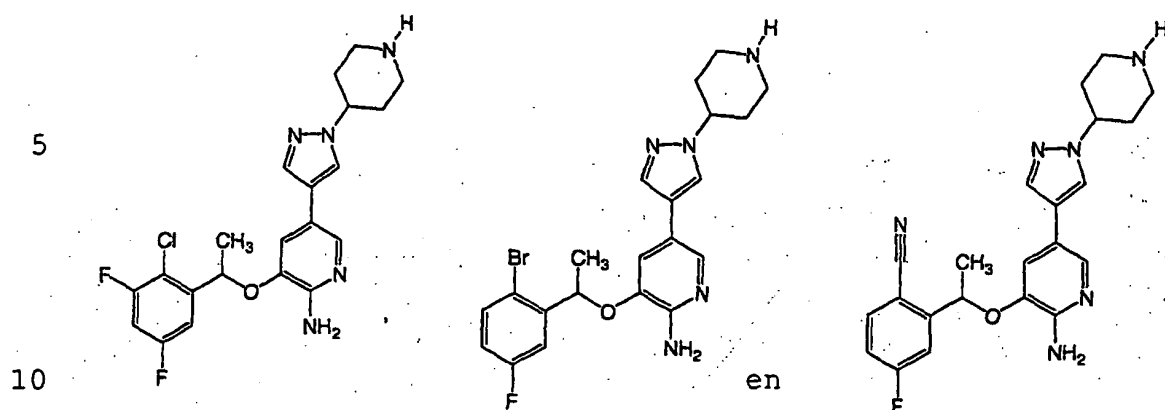
35 In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat
35 daarvan.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding
een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

1029809-



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of hydraat daarvan.

15 In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een farmaceutisch preparaat, omvattende elk van de verbindingen volgens de uitvinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager. Voorbeelden van dergelijke preparaten worden hieronder beschreven.

20 Voorkeursverbindingen volgens de uitvinding omvatten die met c-Met remmende activiteit zoals gedefinieerd door elk één of meer van IC_{50} , K_i , of procent remming (% I). De vakman kan gemakkelijk bepalen of een verbinding een dergelijke activiteit heeft door de geschikte assay uit te voeren, en beschrijvingen van dergelijke assays worden ge-

25 toond in de Voorbeeldensectie hierin. In een uitvoeringsvorm hebben verbindingen met bijzondere voorkeur een c-Met K_i kleiner dan $5\text{ }\mu\text{M}$ of kleiner dan $2\text{ }\mu\text{M}$, of kleiner dan $1\text{ }\mu\text{M}$, of kleiner dan 500 nM of kleiner dan 200 nM of kleiner dan 100 nM . In een andere uitvoeringsvorm hebben verbindingen met bijzondere voorkeur een c-Met-remming bij $1\text{ }\mu\text{M}$

30 van ten minste 10 % of ten minste 20 % of ten minste 30 % of ten minste 40 % of ten minste 50 % of ten minste 60 % of ten minste 70 % of ten minste 80 % of ten minste 90 %. Methoden voor het meten van c-Met/HGFR-activiteit worden

35 beschreven in de Voorbeelden hierin.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding een werkwijze voor het behandelen van abnormale celgroei

bij een zoogdier, waaronder een mens, waarbij de werkwijze omvat het toedienen aan het zoogdier van een der farmaceutische preparaten volgens de uitvinding.

In een specifieke uitvoeringsvorm van elk van de
 5 hierin beschreven inventieve werkwijzen, is de abnormale celgroei kanker, waaronder, maar niet beperkt tot, longkanker, botkanker, pancreaskanker, huidkanker, kanker van het hoofd of de nek, cutaan of intraoculair melanoom, uteruskanker, eileiderkanker, rectale kanker, kanker van het
 10 anale gebied, maagkanker, colonkanker, borstkanker, uteruskanker, carcinoom van de eileiderbuizen, carcinoom van het endometrium, carcinoom van de cervix, carcinoom van de vagina, carcinoom van de vulva, ziekte van Hodgkin, kanker van de oesophagus, kanker van de dunne darm, kanker van
 15 het endocriene systeem, kanker van de schildklier, kanker van de bijschildklier, kanker van de adrenale klier, sarcoom van zacht weefsel, kanker van de urethra, kanker van de penis, prostaatkanker, chronische of acute leukemie, lymfocytische lymfomen, kanker van de blaas, kanker van de
 20 nier of ureter, niercelcarcinoom, carcinoom van het nierbekken, neoplasmen van het centrale zenuwstelsel (CNS), primair CNS-lymfoom, ruggenmergastumoren, hersenstamglioom, hypofyse adenoom, of een combinatie van één of meer van de voorgaande kankers. In een andere uitvoeringsvorm
 25 van genoemde werkwijze is genoemde abnormale celgroei een goedaardige proliferatieve ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot, psoriasis, goedaardige prostatiche hypertrofie of restinose.

In een andere uitvoeringsvorm verschaft de uitvinding
 30 een werkwijze voor het behandelen van een HGFR gemedieerde aandoening bij een zoogdier, waaronder een mens, waarbij de werkwijze omvat het toedienen aan het zoogdier van een der farmaceutische preparaten volgens de uitvinding.

In verdere specifieke uitvoeringsvorm van elk van de
 35 hierin beschreven inventieve werkwijzen, omvat de werkwijze verder het toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van één of meer substanties gekozen uit anti-tumor-

- middelen, anti-angiogenesemiddelen, signaaltransductieremmers, en antiproliferatieve middelen, welke hoeveelheden samen effectief zijn bij het behandelen van genoemde abnormale celgroei. Dergelijke substanties omvatten die beschreven in PCT-publicatie nrs. WO 00/387 15, WO 00/387 16, WO 00/387 17, WO 00/387 18, WO 00/387 19, WO 00/38730, WO 00/386665, WO 00/37 107 en WO 00/38786, waarvan de beschrijvingen hierin door verwijzing in zijn geheel worden opgenomen.
- 10 Voorbeelden van anti-tumormiddelen omvatten mitotische remmers, bijvoorbeeld vinca alkaloidedervaten zoals vinblastine, vinorelbine, vindescine en vincristine; colchinen, allochochine, halichondrine, N-benzoyltrimethylmethylether colchininezuur, dolastatine 10, maystansine, 15 rhizoxine, taxanen zoals taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-(dimethylamino)propyl]glutaramaat (taxolderivaat), thiocholchicine, tritylcysteïne, teniposide, methotrexaat, azathioprine, fluoruricil, cytocine-arabinoside, 2'2'-difluordeoxycytidine (gemcitabine), 20 adriamycine en mitamycine. Alkyleringsmiddelen, bijvoorbeeld cis-platina, carboplatina, oxiplatina, iproplatina, ethylester van N-acetyl-DL-sarcosyl-L-leucine (Asaley of Asalex), 1,4-cyclohexadien-1,4-dicarbaminezuur, 2,5-bis-(1-aziridiny)-3,6-dioxo-, diethylester (diaziquon), 1,4- 25 bis(methaansulfonyloxy)butaan (bisulfan of leucosulfan) chlorozotocine, clomeson, cyanomorfolinodoxorubicine, cyclodison, dianhydroglacitol, fluordopan, hepsulfam, mitomycine C, hycantheonemitomycine C, mitozolamide, 1-(2-chloorethyl)-4-(3-chloorpropyl)piperazinedihydrochloride, 30 piperazinedion, pipobroman, porfiromycine, spirohydantoïnemosterd, teroxiron, tetraplatina, thiotepa, triethyleenmelamine, uracilstikstofmosterd, bis(3-mesyloxypropyl)-aminehydrochloride, mitomycine, nitroso-ureummiddelen zoals cyclohexyl-chloorethylnitroso-ureum, methylcyclohexyl- 35 chloorethylnitroso-ureum, 1-(2-chloorethyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitroso-ureum, bis(2-chloorethyl)nitroso-ureum, procarbazine, dacarbazine, stikstofmosterd-verwante

verbindingen zoals mechloorethamine, cyclofosfamide, ifosamide, melfalan, chlorambucil, estramustinenatriumfosfaat, streptozoïne en temozolamide. DNA anti-metaboliëten, bijvoorbeeld 5-fluoruracil, cytosinearabinoside, hydroxyu-
 5 reum, 2-[(3-hydroxy-2-pyridinodienyl)methyleen]-hydrazinecarbothioamide, deoxyfluoruridine, 5-hydroxy-2-formylpyridinethiosemicarbazoon, alfa-2'-deoxy-6-thioguanosine, aphidicolineglycinaat, 5-azadeoxycytidine, bèta-thioguanine-deoxyriboside, cyclocytidine, guanazool, inosineglycodial-
 10 dehyde, macbecine II, pyrazoolimidazool, cladribine, pentostatine, thioguanine, mercaptopurine, bleomycine, 2-chloordeoxyadenosine, remmers van thymidylatsynthase zoals raltitrexed en pemetrexeddinatrium, clofarabine, floxuridine en fludarabine. DNA/RNA-antimetaboliëten, bij-
 15 voorbeeld L-alanosine, 5-azacytidine, acevicine, aminopterie en derivaten daarvan zoals N-[2-chloor-5-[(2,4-diamino-5-methyl-6-chinazolinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-asparaginezuur, N-[4-[(2,4-diamino-5-ethyl-6-chinazolinyl)methyl]amino]benzoyl]-L-asparaginezuur, N-[2-chloor-4-
 20 [(2,4-diaminopteridienyl)methyl]amino]benzoyl]-L-asparaginezuur, oplosbaar Baker's antifol, dichloorallyllawson, brequinar, ftoraf, dihydro-5-azacytidine, methotrexaat, N-(fosfonoacetyl)-L-asparaginezuurtetranatriumzout, pyrazofuran, trimetrexaat, plicamycine, actinomycine D, cryptofycine en analogen zoals cryptofycine-52 of, bijvoorbeeld, één van de voorkeursanti-metaboliëten beschreven in Euro-
 25 pese octrooiaanvraag nr. 239362 zoals N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxochinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutaminezuur; groeifactorremmers; celcyclusremmer; intercalerende antibiotica, bijvoorbeeld adriamycine en bleomycine; proteïnen, bijvoorbeeld interferon; en anti-hormonen, bijvoorbeeld anti-oestrogenen zoals NolvadexTM (tamoxifen) of, bijvoorbeeld anti-androgenen zoals CasodexTM (4'-cyano-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-
 30 methyl-3'-(trifluormethyl)propionanilide). Een dergelijke gezamenlijke behandeling kan worden bereikt bij wijze van

de gelijktijdige, achtereenvolgende of afzonderlijke dosering van de afzonderlijke bestanddelen van de behandeling.

Anti-angiogenesemiddelen omvatten MMP-2 (matrix-metalloproteïnase 2) remmers, MMP-9 (matrix-metalloproteïnase 9) remmers, en COX-II (cyclooxygenase II) remmers. Voorbeelden van nuttige COX-II-remmers omvatten CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib en rofecoxib. Voorbeelden van nuttige matrix-metalloproteïnaseremmers worden beschreven in WO 96/33172 (gepubliceerd op 24 oktober 1996), WO 96/27583 (gepubliceerd 7 maart 1996), Europese octrooi-aanvraag nr. 97304971.1 (ingediend op 8 juli 1997), Europese octrooiaanvraag nr. 99308617.2 (ingediend op 29 oktober 1999), WO 98/07697 (gepubliceerd op 26 februari 1998), WO 98/03516 (gepubliceerd op 29 januari 1998), WO 98/34918 (gepubliceerd op 13 augustus 1998), WO 98/34915 (gepubliceerd op 13 augustus 1998), WO 98/33768 (gepubliceerd op 6 augustus 1998), WO 98/30566 (gepubliceerd op 16 juli 1998), Europese octrooipublicatie 606.046 (gepubliceerd op 13 juli 1994), Europese octrooipublicatie 931.788 (gepubliceerd op 28 juli 1999), WO 90/05719 (gepubliceerd op 31 mei 1990), WO 99/52910 (gepubliceerd op 21 oktober 1999), WO 99/52889 (gepubliceerd op 21 oktober 1999), WO 99/29667 (gepubliceerd op 17 juni 1999), PCT internationale aanvraag nr. PCT/IB98/01113 (ingediend op 21 juli 1998), Europese octrooiaanvraag nr. 99302232.1 (ingediend op 25 maart 1999), Engelse octrooiaanvraag nr. 9912961.1 (ingediend op 3 juni 1999), Amerikaanse voorlopige aanvraag nr. 60/148.464 (ingediend op 12 augustus 1999), Amerikaans octrooischrift 5.863.949 (ingediend op 26 januari 1999), Amerikaans octrooischrift 5.861.510 (ingediend op 19 januari 1999), en Europese octrooipublicatie 780.386 (gepubliceerd op 25 juni 1997), welke alle hierin door verwijzing in zijn geheel worden opgenomen. MMP-2- en MMP-9-remmers die de voorkeur hebben zijn die welke weinig of geen activiteit hebben bij het remmen van MMP-1. Meer voorkeur hebben die welke selectief MMP-2 en/of MMP-9 remmen ten opzichte van de andere matrix-metalloproteïnasen

(d.w.z. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 en MMP-13).

Voorbeelden van MMP-remmers omvatten AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, en de volgende verbindingen: 3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclopentyl)-amino]-propionzuur; 3-exo-3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octaan-3-carbonzuurhydroxyamide; (2R,3R)-1-[4-(2-chloor-4-fluor-benzyl-oxy)-benzeensulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carbonzuurhydroxyamide; 4-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carbonzuurhydroxyamide; 3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-cyclobutyl)-amino]-propionzuur; 4-[4-(4-chloor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carbonzuurhydroxyamide; 3-[4-(4-chloor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carbonzuurhydroxyamide; (2R,3R)-1-[4-(4-fluor-2-methyl-benzyloxy)-benzeensulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carbonzuurhydroxyamide; 3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionzuur; 3-[[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionzuur; 3-exo-3-[4-(4-chloor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octaan-3-carbonzuurhydroxyamide; 3-endo-3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octaan-3-carbonzuurhydroxyamide; 3-[4-(4-fluor-fenoxy)-benzeensulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carbonzuurhydroxyamide; en farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten en hydraten daarvan.

Voorbeelden van signaaltransductieremmers omvatten middelen die EGFR (epidermale groeifactorreceptor) reacties kunnen remmen, zoals EGFR-antilichamen, EGF-antilichamen, en moleculen die EGFR-remmers zijn; VEGF (vasculaire endotheelgroeifactor) remmers; en erbB2-receptorremmers, zoals organische moleculen of antilichamen die binden aan de erbB2-receptor, bijvoorbeeld HERCEPTINTM (Genentech, Inc. te South San Francisco, Californië, USA).

EGFR-remmers worden bijvoorbeeld beschreven in WO 95/19970 (gepubliceerd op 27 juli 1995), WO 98/14451 (gepubliceerd op 9 april 1998), WO 98/02434 (gepubliceerd op 22 januari 1998), en Amerikaans octrooischrift 5.747.498 (verleend op 5 mei 1998). EGFR-remmende middelen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de monoklonale antilichamen C225 en anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated te New York, New York, USA), de verbindingen ZD-1839 (Astra-Zeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medar-ex Inc. te Annandale, New Jersey, USA), en OLX-103 (Merck & Co. te Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) en EGF-fusietoxine (Seragen Inc. te Hopkinton, Massachusetts).

VEGF-remmers, bijvoorbeeld SU-5416 en SU-6668 (Sugen Inc. te South San Francisco, Californië, USA), kunnen ook worden gecombineerd alsmede toegediend met het preparaat. VEGF-remmers worden bijvoorbeeld beschreven in WO 99/24440 (gepubliceerd op 20 mei 1999), PCT internationale aanvraag PCT/IB99/00797 (ingediend op 3 mei 1999), in WO 95/21613 (gepubliceerd op 17 augustus 1995), WO 99/61422 (gepubliceerd op 2 december 1999), Amerikaans octrooischrift 5.834.504 (verleend op 10 november 1998), WO 98/50356 (gepubliceerd op 12 november 1998), Amerikaans octrooischrift 5.883.113 (verleend op 16 maart 1999), Amerikaans octrooischrift 5.886.020 (verleend op 23 maart 1999), Amerikaans octrooischrift 5.792.783 (verleend op 11 augustus 1998), WO 99/10349 (gepubliceerd op 4 maart 1999), WO 97/32856 (gepubliceerd op 12 september 1997), WO 97/22596 (gepubliceerd op 26 juni 1997), WO 98/54093 (gepubliceerd op 3 december 1998), WO 98/02438 (gepubliceerd op 22 januari 1998), WO 99/16755 (gepubliceerd op 8 april 1999), en WO 98/02437 (gepubliceerd op 22 januari 1998), welke alle hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen. Andere voorbeelden van enige specifieke VEGF-remmers zijn IM862 (Cytran Inc. te Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoklonaal antilichaam bevacizumab (Genentech, Inc. te South San Francisco, Californië); en angiozyne, een

synthetisch ribozyme van Ribozyme (Boulder, Colorado) en Chiron (Emeryville, Californië).

ErbB2-receptorremmers, zoals GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), en de monoklonale antilichamen AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. te The Woodlands, Texas, USA) en 2B-1 (Chiron), kunnen worden toegediend in combinatie met het preparaat. Dergelijke erbB2-remmers omvatten die beschreven in WO 98/02434 (gepubliceerd op 22 januari 1998), WO 99/35146 (gepubliceerd op 15 juli 1999), WO 99/35132 (gepubliceerd op 15 juli 1999), WO 98/02437 (gepubliceerd op 22 januari 1998), WO 97/13760 (gepubliceerd op 17 april 1997), WO 95/19970 (gepubliceerd op 27 juli 1995), Amerikaans octrooischrift 5.587.458 (verleend op 24 december 1996), en Amerikaans octrooischrift 5.877.305 (verleend op 2 maart 1999), welke elk hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen. ErbB2-receptorremmers nuttig bij de onderhavige uitvinding worden ook beschreven in Amerikaanse voorlopige aanvraag nr. 60/117.341, ingediend op 27 januari 1999, en in Amerikaanse voorlopige aanvraag nr. 60/117.346, ingediend op 27 januari 1999, welke beide hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen.

Andere antiproliferatieve middelen die kunnen worden toegepast omvatten remmers van het enzym farnesylproteïne-transferase en remmers van de receptor tyrosinekinase PDGFr, waaronder de verbindingen beschreven en geclaimd in de volgende Amerikaanse octrooiaanvragen: 09/221946 (ingediend op 28 december 1998); 09/454058 (ingediend op 2 december 1999); 09/501163 (ingediend op 9 februari 2000); 09/539930 (ingediend op 31 maart 2000); 09/202796 (ingediend op 22 mei 1997); 09/384339 (ingediend op 26 augustus 1999); en 09/383755 (ingediend op 26 augustus 1999); en de verbindingen beschreven en geclaimd in de volgende Amerikaanse voorlopige octrooiaanvragen: 60/168207 (ingediend op 30 november 1999); 60/170119 (ingediend op 10 december 1999); 60/177718 (ingediend op 21 januari 2000); 60/168217 (ingediend op 30 november 1999) en 60/200834 (ingediend op 1 mei 2000). Elk van de voorgaande octrooiaanvragen en

voorlopige octrooiaanvragen wordt hierin door verwijzing in zijn geheel opgenomen.

Preparaten volgens de uitvinding kunnen ook worden toegepast met andere middelen toepasbaar bij het behan-
5 len van abnormale celgroei of kanker, waaronder, maar niet beperkt tot, middelen in staat tot het versterken van an-
titumorimmuunreacties, zoals CTLA4 (cytotoxisch lymfocyt-
antigeen 4) antilichamen, en andere middelen in staat tot
blokkeren van CTLA4; en anti-proliferatieve middelen zoals
10 andere farnesylproteïnetransferaseremmers. Specifieke
CTLA4-antilichamen die kunnen worden toegepast bij de on-
derhavige uitvinding omvatten die beschreven in Amerikaanse
voorlopige aanvraag 60/113.647 (ingediend op 23 decem-
ber 1998) welke hierin door verwijzing in zijn geheel
15 wordt opgenomen.

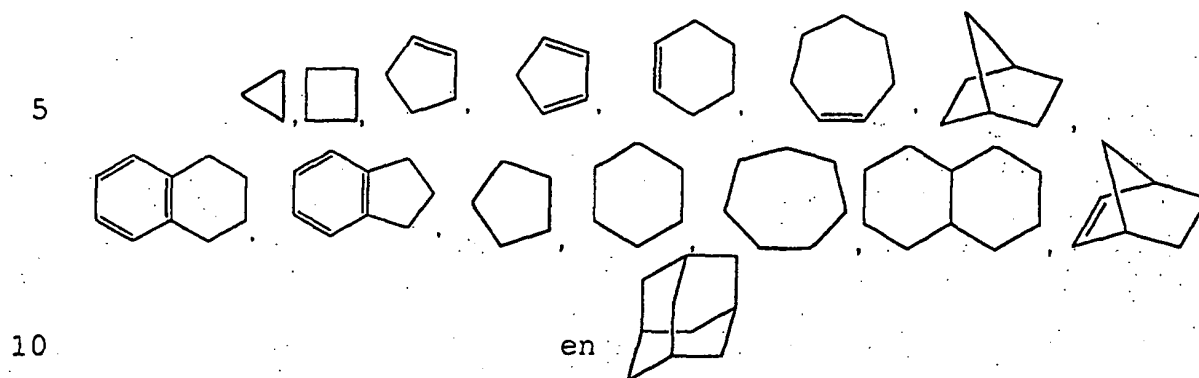
Definities

Tenzij anderszins vermeld, hebben de volgende termen
20 gebruikt in de specificatie en conclusies de hieronder be-
sproken betekenissen. In deze sectie gedefinieerde varia-
belen, zoals R, X, n en dergelijke, zijn voor verwijzing
binnen deze sectie alleen, en zijn niet bedoeld dezelfde
betekenis te hebben als zou kunnen worden gebruikt buiten
25 deze definitiessectie. Verder kunnen vele van de hierin
gedefinieerde groepen eventueel gesubstitueerd zijn. De
lijst in deze definitiessectie van typerende substituenten
is illustrerend en is niet bedoeld de elders binnen deze
specificatie en conclusies gedefinieerde substituenten te
30 beperken.

"Alkyl" betreft een verzadigde alifatische koolwater-
stofrest waaronder rechteketenige en vertaktketenige groe-
pen van 1 tot 20 koolstofatomen, bij voorkeur 1 tot 12
koolstofatomen, met meer voorkeur 1 tot 8 koolstofatomen,
35 of 1 tot 6 koolstofatomen, of 1 tot 4 koolstofatomen. "La-
gere alkyl" betreft specifiek een alkylgroep met 1 tot 4
koolstofatomen. Voorbeelden van alkylgroepen omvatten me-

thyl, ethyl, propyl, 2-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, en dergelijke. Alkyl kan gesubstitueerd of ongesubstitueerd zijn. Typerende substituentgroepen omvatten cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicycyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cyano, halogeen, carbonyl, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, C-carboxy, O-carboxy, nitro, silyl, amino en $-NR^xR^y$, waarbij R^x en R^y onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, alkyl, cycloalkyl, aryl, carbonyl, acetyl, sulfonyl, trifluormethaansulfonyl en, gecombineerd, een 5- of 6-ledige heteroalicycylring.

"Cycloalkyl" betreft een 3- tot 8-ledige geheel-koolstof monocycylring, een geheel-koolstof 5-ledige/6-ledige of 6-ledige/6-ledige geanelleerde bicycylring, of een geanelleerde multicycylring (een "geanelleerd" ring-systeem betekent dat elke ring in het systeem een aangrenzend paar koolstofatomen deelt met elke andere ring in het systeem) groep waarbij één of meer van de ringen één of meer dubbele bindingen kan bevatten maar geen van de ringen een volledig geconjugeerd pi-electronsysteem heeft. Voorbeelden, zonder beperking, van cycloalkylgroepen zijn cyclopropan, cyclobutaan, cyclopentaan, cyclopenteen, cyclohexaan, cyclohexadien, adamantaan, cycloheptaan, cycloheptatrien, en dergelijke. Een cycloalkylgroep kan gesubstitueerd of ongesubstitueerd zijn. Typerende substituentgroepen omvatten alkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicycyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cyano, halogeen, carbonyl, thiocarbonyl, C-carboxy, O-carboxy, O-carbamyl, N-carbamyl, C-amido, N-amido, nitro, amino en $-NR^xR^y$, waarbij R^x en R^y zijn zoals hierboven gedefinieerd. Illustratieve voorbeelden van cycloalkyl worden afgeleid van, maar zijn niet beperkt tot, de volgende:



"Alkenyl" betreft een alkylgroep, zoals hierin gedefinieerd, bestaande uit ten minste twee koolstofatomen en ten minste één koolstof-koolstof dubbele binding. Representatieve voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2- of 3-butenyl, en dergelijke.

"Alkynyl" betreft een alkylgroep, zoals hierin gedefinieerd, bestaande uit ten minste twee koolstofatomen en ten minste één koolstof-koolstof drievoudige binding. Representatieve voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2- of 3-butynyl, en dergelijke.

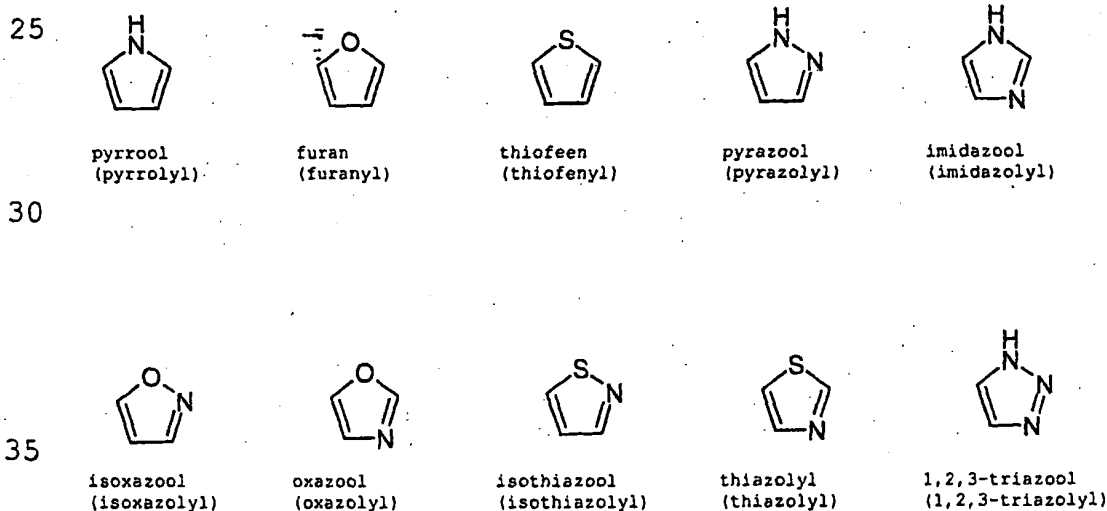
"Aryl" betreft een geheel-koolstof monocyclyl of geannuleerde-ring polycyclylgroepen met 6 tot 12 koolstofatomen met een volledig geconjugeerd pi-electronenstelsel. Voorbeelden, zonder beperking, van arylgroepen zijn fenyl, naftalenyl en antracenylyl. De arylgroep kan gesubstitueerd of ongesubstitueerd zijn. Typerende substituenten omvatten halogeen, trihalogeenmethyl, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cyano, nitro, carboxyl, thiocarbonyl, C-carboxy, O-carboxy, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amino, N-amido, sulfinyl, sulfonyl, amino en $-NR^xR^y$, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

"Heteroaryl" betreft een monocyclyl of geannuleerde ringgroep met 5 tot 12 ringatomen met 1, 2, 3 of 4 ringhe-

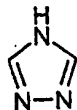
teroatomen gekozen uit N, O en S, waarbij de overblijvende ringatomen C zijn, en, bovendien, met een volledig geconjugueerd pi-electronsysteem. Voorbeelden, zonder beperking, van ongesubstitueerde heteroarylgroepen zijn pyrrool, furan, thiofeen, imidazool, oxazool, thiazool, pyrazool, pyridine, pyrimidine, chinoline, isochinoline, purine, tetrazool, triazine en carbazool. De heteroarylgroep kan gesubstitueerd of ongesubstitueerd zijn. Typerende substituenten omvatten alkyl, cycloalkyl, halogeen, trihalogeenmethyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, cyano, nitro, carbonyl, thiocarbonyl, sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, sulfinyl, sulfonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, amino en $-NR^*R^y$ met R^* en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

Een farmaceutisch aanvaardbare heteroaryl is een die voldoende stabiel is om te worden bevestigd aan een verbinding volgens de uitvinding, geformuleerd in een farmaceutisch preparaat en vervolgens toegediend aan een patiënt die dit nodig heeft.

Voorbeelden van typerende monocyclyl heteroarylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:



5



1,3,4-triazool
(1,3,4-triazolyl)



1-oxa-2,3-diazool
(1-oxa-2,3-diazolyl)



1-oxa-2,4-diazool
(1-oxa-2,4-diazolyl)



1-oxa-2,5-diazool
(1-oxa-2,5-diazolyl)

10



1-oxa-3,4-diazool
(1-oxa-3,4-diazolyl)



1-thia-2,3-diazool
(1-thia-2,3-diazolyl)



1-thia-2,4-diazool
(1-thia-2,4-diazolyl)

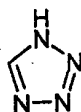


1-thia-2,5-diazool
(1-thia-2,5-diazolyl)

15



1-thia-3,4-diazool
(1-thia-3,4-diazolyl)



tetrazool
(tetrazolyl)



pyridine
(pyridinyl)



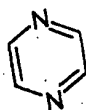
pyridazine
(pyridazinyl)



pyrimidine
(pyrimidinyl)

20

25



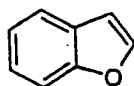
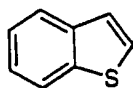
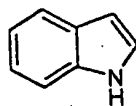
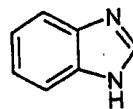
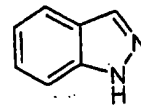
pyrazine
(pyrazinyl)

30

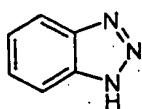
Voorbeelden van geschikte geanelleerde ring heteroa-
rylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

35

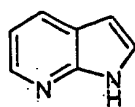
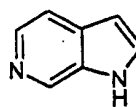
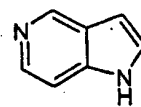
5

benzofuran
(benzofuranyl)benzothiofeen
(benzothiofenyl)indool
(indoly)benzimidazool
(benzimidazoly)indazool
(indazoly)

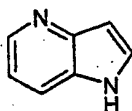
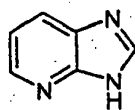
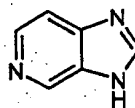
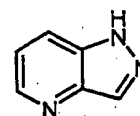
10



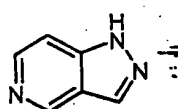
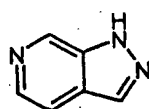
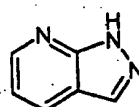
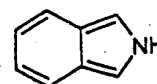
15

benzotriazool
(benzotriazoly)pyrrolo[2,3-b]pyridine
(pyrrolo[2,3-b]pyridinyl)pyrrolo[2,3-c]pyridine
(pyrrolo[2,3-c]pyridinyl)pyrrolo[3,2-c]pyridine
(pyrrolo[3,2-c]pyridinyl)

20

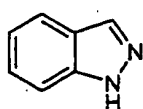
pyrrolo[3,2-b]pyridine
(pyrrolo[3,2-b]pyridinyl)imidazo[4,5-b]pyridine
(imidazo[4,5-b]pyridinyl)imidazo[4,5-c]pyridine
(imidazo[4,5-c]pyridinyl)pyrazolo[4,3-d]pyridine
(pyrazolo[4,3-d]pyridinyl)

25

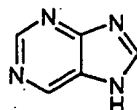
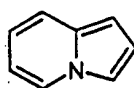
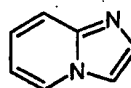
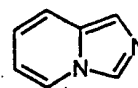
pyrazolo[4,3-c]pyridine
(pyrazolo[4,3-c]pyridinyl)pyrazolo[3,4-c]pyridine
(pyrazolo[3,4-c]pyridinyl)pyrazolo[3,4-d]pyridine
(pyrazolo[3,4-d]pyridinyl)isoindool
(isoindoly)

30

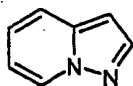
35



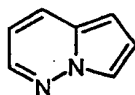
40

indazool
(indazoly)purine
(purinyl)indolizine
(indolizinyl)imidazo[1,2-a]pyridine
(imidazo[1,2-a]pyridinyl)imidazo[1,5-a]pyridine
(imidazo[1,5-a]pyridinyl)

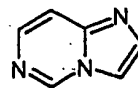
5



pyrazolo[1,5-a]pyridine
(pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)

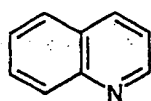


pyrrolo[1,2-b]pyridazine
(pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl)

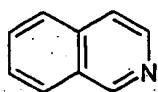


imidazo[1,2-c]pyrimidine
(imidazo[1,2-c]pyrimidinyl)

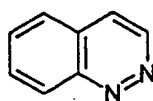
10



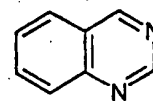
15 chinoline
(chinolinyl)



isochinoline
(isochinolinyl)

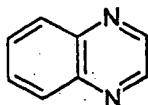


cinnoline
(cinnolinyl)

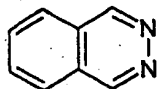


chinazoline
(azachinazoline)

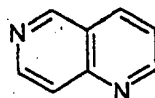
20



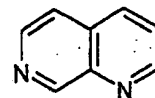
chinoxaline
(chinoxalyl)



ftalazine
(ftalazinyl)

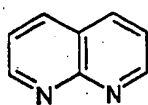


1,6-naftyridine
(1,6-naftyridinyl)

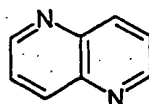


1,7-naftyridine
(1,7-naftyridinyl)

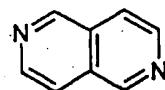
25



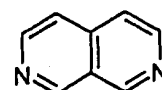
30 1,8-naftyridine
(1,8-naftyridinyl)



1,5-naftyridine
(1,5-naftyridinyl)

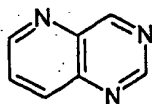


2,6-naftyridine
(2,6-naftyridinyl)

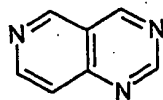


2,7-naftyridine
(2,7-naftyridinyl)

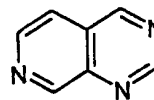
35



40 pyrido[3,2-d]pyrimidine
(pyrido[3,2-d]pyrimidinyl)

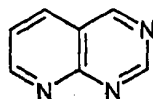


pyrido[4,3-d]-pyrimidine
(pyrido[4,3-d]-pyrimidinyl)

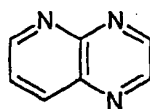


pyrido[3,4-d]pyrimidine
(pyrido[3,4-d]pyrimidinyl)

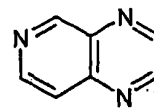
5



pyrido[2,3-d]pyrimidine
(pyrido[2,3-d]pyrimidinyl)

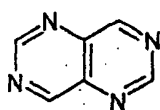


pyrido[2,3-d]-pyrazine
(pyrido[2,3-d]-pyrazinyl)

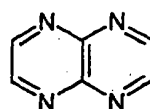


pyrido[3,4-d]pyrazine
(pyrido[3,4-d]pyrazinyl)

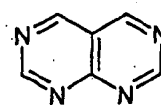
10



pyrimido[5,4-d]pyrimidine
(pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl)



pyrazino[2,3-b]-pyrazine
(pyrazino[2,3-b]pyrazinyl)



pyrimido[4,5-d]pyrimidine
(pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl)

15

"Heteroalicycyl" of "heterocyclisch" betreft een monocyclyl of geanelleerde ringgroep met in de ring(en) van 3 tot 12 ringatomen, waarbij één of twee ringatomen heteroatomen zijn, gekozen uit N, O, en S(O)_n (waarbij n 0, 1 of 2 is), waarbij de overblijvende ringatomen C zijn. De ringen kunnen ook één of meer dubbele bindingen hebben. De ringen hoeven echter niet een volledig geconjugeerd pi-electronsysteem te hebben. Bovendien zouden één of meer van de ringatomen kunnen zijn gesubstitueerd door een oxogroep. Voorbeelden van geschikte verzadigde heteroalicycylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

30



oxiraan
(oxiranyl)



thiiraan
(thiaranyl)



aziridine
(aziridinyl)



oxetaan
(oxetanyl)



thiataan
(thiatanyl)



azetidine
(azetidiny)



tetrahydrofuran
(tetrahydrofuranly)

35



tetrahydrothiofeen
(tetrahydrothiofenyl)



pyrrolidine
(pyrrolidinyl)



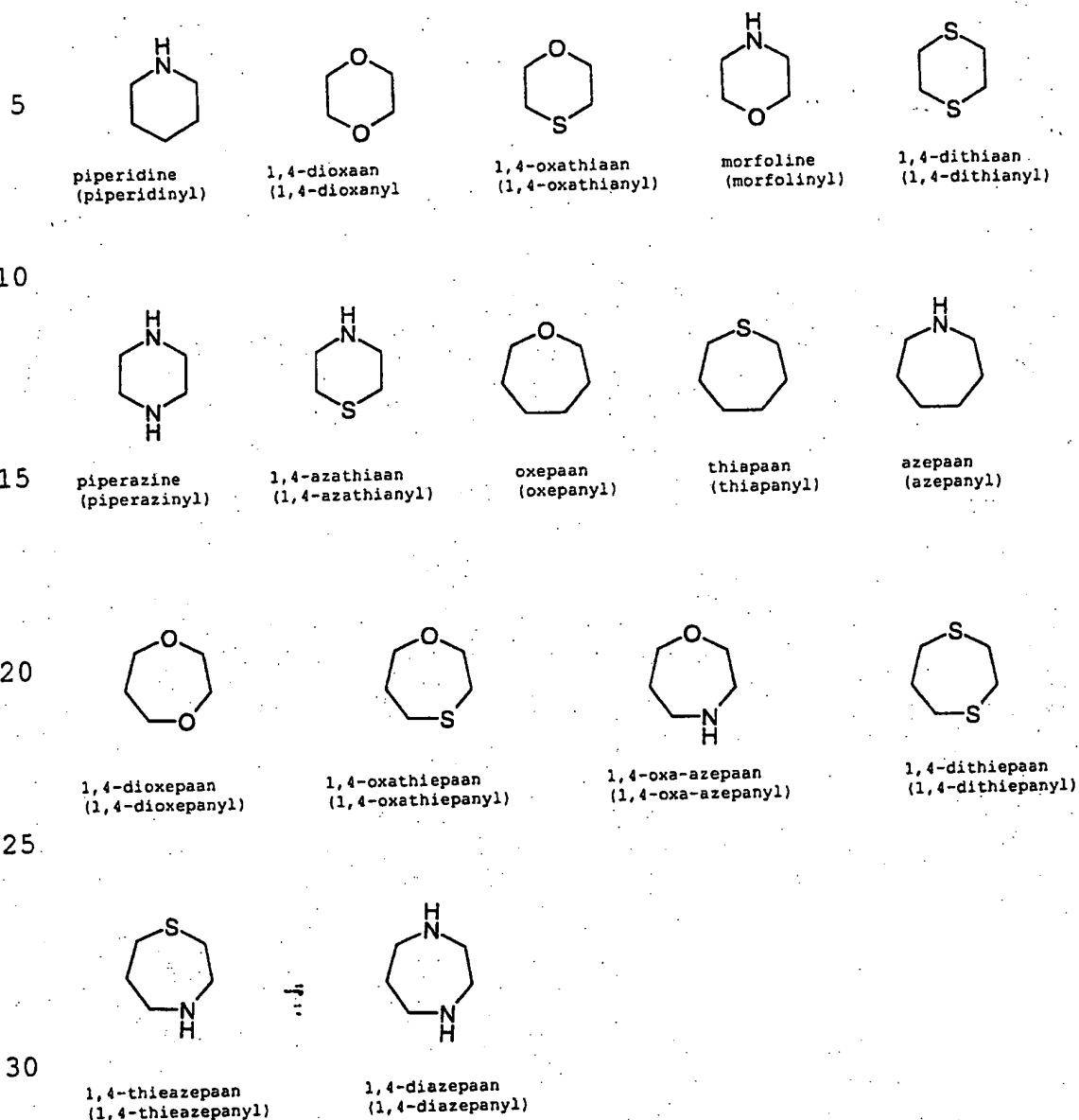
tetrahydropyran
(tetrahydropyranyl)



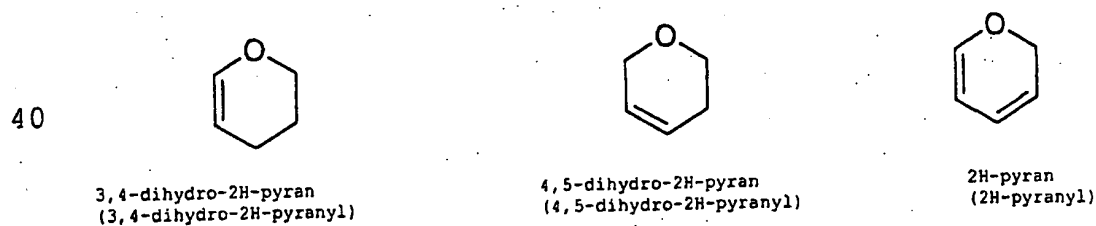
tetrahydrothiopyran
(tetrahydrothiopyranly)

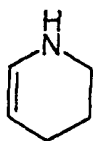
40

1029809-

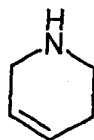


Voorbeelden van geschikte gedeeltelijk onverzadigde
 35 heteroalicycylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt
 tot:





1,2,3,4-tetrahydropyridine
(1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)



1,2,5,6-tetrahydropyridine
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

5

De heterocyclylgroep is eventueel gesubstitueerd met
10 één of twee substituenten onafhankelijk gekozen uit halo-
geen, lagere alkyl, lagere alkyl gesubstitueerd met car-
boxy, esterhydroxy, of mono- of dialkylamino.

"Hydroxy" betreft een -OH groep.

"Alkoxy" betreft zowel een -O-(alkyl) als een -O-
15 (ongesubstitueerde cycloalkyl) groep. Representatieve
voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methoxy,
ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, cyclobutyloxy,
cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, en dergelijke.

"Halogeenalkoxy" betreft een -O-(halogeenalkyl)
20 groep. Representatieve voorbeelden omvatten, maar zijn
niet beperkt tot, trifluormethoxy, tribroommethoxy, en
dergelijke.

"Aryloxy" betreft een -O-aryl of een -O-heteroaryl-
groep, zoals hierin gedefinieerd. Representatieve voor-
25 beelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, fenoxo, py-
ridinyloxy, furanyloxy, thienyloxy, pyrimidinyloxy, pyra-
zinyloxy, en dergelijke, en derivaten daarvan.

"Mercapto" betreft een -SH groep.

"Alkylthio" betreft een -S-(alkyl) of een -S-(onge-
30 substitueerde cycloalkyl) groep. Representatieve voorbeel-
den omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methylthio,
ethylthio, propylthio, butylthio, cyclopropylthio, cyclo-
butylthio, cyclopentylthio, cyclohexylthio, en dergelijke.

"Arylthio" betreft een -S-aryl of een -S-heteroaryl-
35 groep, zoals hierin gedefinieerd. Representatieve voor-
beelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, fenylthio,
pyridinylthio, furanylthio, thienylthio, pyrimidinylthio,
en dergelijke en derivaten daarvan.

"Acyl" of "carbonyl" betreft een $-C(O)R$ groep, waarbij R" wordt gekozen uit de groep bestaande uit waterstof, lagere alkyl, trihalogeenmethyl, ongesubstitueerde cycloalkyl, aryl eventueel gesubstitueerd met één of meer, bij
 5 voorkeur één, twee of drie substituenten gekozen uit de groep bestaande uit lagere alkyl, trihalogeenmethyl, lagere alkoxy, halogeen en $-NR^xR^y$ groepen, heteroaryl (gebonden door een ringkoolstof) eventueel gesubstitueerd met één of meer, bij voorkeur één, twee of drie substituenten gekozen
 10 uit de groep bestaande uit lagere alkyl, trihalogeenalkyl, lagere alkoxy, halogeen en $-NR^xR^y$ groepen en heteroalicycyl (gebonden door een ringkoolstof) eventueel gesubstitueerd met één of meer, bij voorkeur één, twee of drie substituenten gekozen uit de groep bestaande uit lagere
 15 alkyl, trihalogeenalkyl, lagere alkoxy, halogeen en $-NR^xR^y$ groepen. Representatieve acylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, acetyl, trifluoracetyl, benzoyl, en dergelijke.

"Aldehyde" betreft een acylgroep waarbij R" waterstof
 20 is.

"Thioacyl" of "thiocarbonyl" betreft een $-C(S)R$ groep, met R" zoals hierboven gedefinieerd.

Een "thiocarbonyl"groep betreft een $-C(S)R$ groep, met R" zoals hierboven gedefinieerd.

25 Een "C-carboxy"groep betreft een $-C(O)OR$ groep, met R" zoals hierboven gedefinieerd.

Een "O-carboxy"groep betreft een $-OC(O)R$ groep, met R" zoals hierboven gedefinieerd.

30 "Ester" betreft een $-C(O)OR$ groep met R" zoals hierin gedefinieerd, behalve dat R" niet waterstof kan zijn.

"Acetyl"groep betreft een $-C(O)CH_3$ groep.

"Halogeen"groep betreft fluor, chloor, broom of jood, bij voorkeur fluor of chloor.

35 "Trihalogeenmethyl"groep betreft een methylgroep met drie halogeensubstituenten, zoals een trifluormethylgroep.

"Cyano" betreft een $-C\equiv N$ groep.

Een "sulfinyl"groep betreft een $-S(O)R$ groep waarbij, behalve zijnde zoals hierboven gedefinieerd, R ook een hydroxygroep kan zijn.

5 Een "sulfonyl"groep betreft een $-S(O)_2R$ groep waarbij, behalve te zijn zoals hierboven gedefinieerd, R ook een hydroxygroep kan zijn.

"S-sulfonamido" betreft een $-S(O)_2NR^xR^y$ groep, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

10 "N-sulfonamido" betreft een $-NR^xS(O)_2R^y$ groep, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

"O-carbamyl" betreft een $-OC(O)NR^xR^y$ groep met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

"N-carbamyl" betreft een $R^yOC(O)NR^x$ -groep, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

15 "O-thiocarbamyl" betreft een $-OC(S)NR^xR^y$ groep met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

"N-thiocarbamyl" betreft een $R^yOC(S)NR^x$ -groep, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

20 "Amino" betreft een $-NR^xR^y$ groep, met R^x en R^y beide waterstof zijn.

"C-amido" betreft een $-C(O)NR^xR^y$ groep met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

"N-amido" betreft een $R^xC(O)NR^y$ -groep, met R^x en R^y zoals hierboven gedefinieerd.

25 "Nitro" betreft een $-NO_2$ groep.

"Halogeenalkyl" betekent een alkyl, bij voorkeur lagere alkyl, die is gesubstitueerd met één of meer dezelfde of verschillende halogeenatomen, b.v. $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, en dergelijke.

30 "Hydroxyalkyl" betekent een alkyl, bij voorkeur lagere alkyl, die is gesubstitueerd met één, twee of drie hydroxygroepen; b.v. hydroxymethyl, 1- of 2-hydroxyethyl, 1,2-, 1,3- of 2,3-dihydroxypropyl, en dergelijke.

35 "Aralkyl" betekent alkyl, bij voorkeur lagere alkyl, die is gesubstitueerd met een arylgroep zoals hierboven gedefinieerd; b.v., $-CH_2$ fenyl, $-(CH_2)_2$ fenyl, $-(CH_2)_3$ fenyl, $CH_3CH(CH_3)CH_2$ fenyl, en dergelijke en derivaten daarvan.

"Heteroaralkyl"groep betekent alkyl, bij voorkeur lagere alkyl, die is gesubstitueerd met een heteroarylgroep; b.v., $-\text{CH}_2\text{pyridinyl}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{pyrimidinyl}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{imidazolyl}$, en dergelijke, en derivaten daarvan.

- 5 "Monoalkylamino" betekent een rest $-\text{NHR}$ waarbij R een alkyl of ongesubstitueerde cycloalkylgroep is, b.v. methylamino, (1-methylethyl)amino, cyclohexylamino, en dergelijke.

- 10 "Dialkylamino" betekent een rest $-\text{NRR}$ waarbij R onafhankelijk een alkyl of ongesubstitueerde cycloalkylgroep is; dimethylamino, diethylamino, (1-methylethyl)-ethylamino, cyclohexylmethylamino, cyclopentylmethylamino, en dergelijke.

- 15 "Eventueel" of "optioneel" betekent dat de daarop volgend beschreven gebeurtenis of omstandigheid al of niet kan optreden, en dat de beschrijving gevallen omvat waar de gebeurtenis of omstandigheid optreedt en gevallen waarbij deze dit niet doet. Bijvoorbeeld betekent "heterocyclylgroep eventueel gesubstitueerd met een alkylgroep" dat
20 de alkyl aanwezig kan zijn maar dit niet hoeft te zijn, en de beschrijving omvat situaties waarbij de heterocyclylgroep is gesubstitueerd met een alkylgroep en situaties waarbij de heterocyclylgroep niet is gesubstitueerd met de alkylgroep.

- 25 Een "farmaceutisch preparaat" betreft een mengsel van één of meer van de hierin beschreven verbindingen, of fysiologisch/farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten, hydraten of prodrugs daarvan, met andere chemische bestanddelen, zoals fysiologisch/farmaceutisch aanvaardbare
30 dragers en excipiënten. Het doel van een farmaceutisch preparaat is om toediening van een verbinding aan een organisme te vergemakkelijken.

- Zoals hierin gebruikt, betreft een "fysiologisch/farmaceutisch aanvaardbare drager" een drager of verdun-
35 ningsmiddel dat geen aanzienlijke irritatie veroorzaakt aan een organisme en de biologische activiteit en eigenschappen van de toegediende verbinding niet teniet doet.

Een "farmaceutisch aanvaardbare excipiënt" betreft een inerte substantie toegevoegd aan een farmaceutisch preparaat om verder toediening van een verbinding te vergemakkelijken. Voorbeelden, zonder beperking, van excipiënten omvatten calciumcarbonaat, calciumfosfaat, diverse suikers en typen zetmeel, cellulosederivaten, gelatine, plantaardige oliën en polyethyleenglycolen.

Zoals hierin gebruikt, betreft de term "farmaceutisch aanvaardbaar zout" die zouten welke de biologische effectiviteit en eigenschappen van de oorspronkelijke verbinding behouden. Dergelijke zouten omvatten:

(i) zuuradditiezouten, welke kunnen worden verkregen door reactie van de vrije base van de oorspronkelijke verbinding met anorganische zuren zoals chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, salpeterzuur, fosforzuur, zwavelzuur, en perchloorzuur en dergelijke, of met organische zuren zoals azijnzuur, oxaalzuur, (D) of (L) appelzuur, maleïnezuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, p-tolueensulfonzuur, salicylzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, barnsteenzuur of malonzuur en dergelijke; of

(2) zouten gevormd als een zuur proton aanwezig in de oorspronkelijke verbinding hetzij wordt vervangen door een metaalion, b.v. een alkalimetaalion, een aardalkalimetaalion, of een aluminiumion; of coördineert met een organische base zoals ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, en dergelijke.

"PK" betreft receptorproteïne-tyrosinekinase (RTKs), niet-receptor of "cellulaire" tyrosinekinase (CTKs) en serine-threoninekinases (STKs).

"Modulatie" of "moduleren" betreft de verandering van de katalytische activiteit van RTKs, CTKs en STKs. In het bijzonder betreft moduleren de activering van de katalytische activiteit van RTKs, CTKs en STKs, bij voorkeur de activering of remming van de katalytische activiteit van RTKs, CTKs en STKs, afhankelijk van de concentratie van de verbinding of het zout waaraan het RTK, CTK of STK is

blootgesteld of, met meer voorkeur, de remming van de katalytische activiteit van RTKs, CTKs en STKs.

"Katalytische activiteit" betreft de snelheid van fosforylering van tyrosine onder invloed, direct of indirect, van RTKs en/of CTKs of de fosforylering van serine en threonine onder invloed, direct of indirect, van STKs.

"In contact brengen" betreft het brengen van een verbinding volgens deze uitvinding en een doel-PK bij elkaar op zodanige wijze dat de verbinding de katalytische activiteit van het PK kan beïnvloeden, hetzij direct, d.w.z. door in wisselwerking te treden met het kinase zelf, hetzij indirect, d.w.z. door in wisselwerking te treden met een ander molecuul waarvan de katalytische activiteit van het kinase afhankelijk. Een dergelijk "in contact brengen" kan "in vitro" worden bewerkstelligd, d.w.z. in een reageerbuis, een petrischaal of dergelijke. In een reageerbuis kan in contact brengen slechts een verbinding en een PK van belang inhouden of dit kan gehele cellen inhouden. Cellen kunnen ook worden gehouden of gekweekt in celkweekschalen en in contact gebracht met een verbinding in dat milieu. In deze context kan het vermogen van een bepaalde verbinding om een PK gerelateerde aandoening te beïnvloeden, d.w.z. de IC_{50} van de verbinding, hieronder gedefinieerd, worden bepaald voorafgaande aan gebruik van de verbindingen in vivo met meer ingewikkelde levende organismen worden gepoogd. Voor cellen buiten het organisme zijn er meervoudige methoden, en zijn de vakman algemeen bekend, om de PKs in contact te brengen met de verbindingen, waaronder, maar niet beperkt tot, directe celmicro-injectie en talrijke transmembraandragertechnieken.

"In vitro" betreft procedures uitgevoerd in een kunstmatig milieu zoals, b.v., zonder beperking, in een reageerbuis of kweekmedium.

"In vivo" betreft procedures uitgevoerd binnen een levend organisme zoals, zonder beperking, een muis, rat of konijn.

"PK gerelateerde aandoening", "PK gedreven aandoening" en abnormale PK-activiteit betreffen alle een aandoening gekenmerkt door ongeschikte, d.w.z. te lage of, meer gebruikelijk, te hoge, PK katalytische activiteit, waar het bepaalde PK een RTK, een CTK of een STK kan zijn. Ongeschikte katalytische activiteit kan optreden als resultaat van hetzij: (1) PK-expressie in cellen die gewoonlijk geen PKs tot expressie brengen, (2) verhoogde PK-expressie leidend tot ongewenste celproliferatie, differentiatie en/of groei, of, (3) verminderde PK-expressie leidend tot ongewenste verminderingen in celproliferatie, differentiatie en/of groei. Te grote activiteit van een PK betreft hetzij versterking van het gen dat een bepaald PK codeert hetzij productie van een niveau aan PK-activiteit dat kan correleren met een celproliferatie, differentiatie en/of groeiaandoening (dat wil zeggen, naarmate het niveau van het PK toeneemt, neemt de ernst van één of meer van de symptomen van de cellulaire aandoening toe). Te lage activiteit is, vanzelfsprekend, het omgekeerde, waarbij de ernst van één of meer symptomen van een cellulaire aandoening toeneemt naarmate het niveau van de PK-activiteit afneemt.

"Behandelen", "behandelen" en "behandeling" betreffen een methode voor het verlichten of teniet doen van een PK gemedieerde cellulaire aandoening en/of de bijkomende symptomen ervan. Met betrekking tot in het bijzonder kanker, betekenen deze termen eenvoudigweg dat de levensverwachting van een individu gekweld door kanker zal worden verlengd of dat één of meer van de symptomen van de ziekte zal worden verminderd.

"Organisme" betreft elke levende eenheid bestaande uit ten minste één cel. Een levend organisme kan zo eenvoudig zijn als, bijvoorbeeld, een enkelvoudige eukaryotische cel of zo ingewikkeld als een zoogdier, waaronder een menselijk wezen.

"Therapeutisch effectieve hoeveelheid" betreft die hoeveelheid van de verbinding die wordt toegediend welke

in enige mate één of meer van de symptomen van de aandoening die wordt behandeld zal verlichten. Onder verwijzing naar de behandeling van kanker, betreft een therapeutisch effectieve hoeveelheid die hoeveelheid welke ten minste één van de volgende effecten heeft:

- (1) het verminderen van de grootte van de tumor;
- (2) het remmen (dat wil zeggen, in enige mate vertragen, bij voorkeur stoppen) van tumormetastase;
- (3) het remmen in enige mate (dat wil zeggen, vertragen in enige mate, bij voorkeur stoppen) van tumorgroei, en
- (4) het in enige mate verlichten (of, bij voorkeur, elimineren) van één of meer symptomen verbonden met de kanker.

"Volgen" betekent het waarnemen of detecteren van het effect van het in contact brengen van een verbinding met een cel die een bepaald PK tot expressie brengt. Het waargenomen of gedetecteerde effect kan een verandering in celfenotype, in de katalytische activiteit van een PK of een verandering in de wisselwerking van een PK met een natuurlijke bindingspartner zijn. Technieken voor het waarnemen of detecteren van dergelijke effecten zijn algemeen bekend in de techniek. Het effect wordt gekozen uit een verandering of een afwezigheid van verandering in een celfenotype, een verandering of afwezigheid van verandering in de katalytische activiteit van genoemd proteïnekinase of een verandering of afwezigheid van verandering in de wisselwerking van genoemd proteïnekinase met een natuurlijke bindingspartner in een laatste aspect van deze uitvinding.

"Celfenotype" betreft de uiterlijke verschijning van een cel of weefsel of de biologische functie van de cel of het weefsel. Voorbeelden, zonder beperking, van een celfenotype zijn celgrootte, celgroei, celproliferatie, celdifferentiatie, celoverleving, apoptose, en nutriëntopname en gebruik. Dergelijke fenotypische kenmerken zijn meetbaar met behulp van algemeen in de techniek bekende technieken.

"Natuurlijke bindingspartner" betreft een polypeptide dat bindt aan een bepaald PK in een cel. Natuurlijke bindingspartners kunnen een rol spelen bij het propageren van een signaal in een PK-gemedieerd signaaltransductieproces.

5 Een verandering in de wisselwerking van de natuurlijke bindingspartner met het PK kan zichzelf manifesteren als een verhoogde of verlaagde concentratie van het PK/natuurlijke bindingspartnercomplex en, als resultaat, in een waarneembare verandering in het vermogen van het PK

10 om signaaltransductie te mediëren.

Zoals hierin gebruikt, betekenen de termen "optisch zuiver", "enantiomeer zuiver", "zuiver enantiomeer" en "optisch zuiver enantiomeer" een samenstelling die een enantiomeer van een verbinding omvat en in hoofdzaak vrij

15 is van het tegengestelde enantiomeer van de verbinding. Een typerende optisch zuivere verbinding omvat meer dan ongeveer 80 gew.% van een enantiomeer van de verbinding en minder dan ongeveer 20 gew.% van het tegengestelde enantiomeer van de verbinding, met meer voorkeur meer dan onge-

20 veer 90 gew.% van een enantiomeer van de verbinding en minder dan ongeveer 10 gew.% van het tegengestelde enantiomeer van de verbinding, zelfs met meer voorkeur meer dan ongeveer 95 gew.% van een enantiomeer van de verbinding en minder dan ongeveer 5 gew.% van het tegengestelde enantio-

25 meer van de verbinding, en met de meeste voorkeur meer dan ongeveer 97 gew.% van een enantiomeer van de verbinding en minder dan ongeveer 3 gew.% van het tegengestelde enantio-

meer van de verbinding.

30 Gedetailleerde beschrijving

Algemene schema's voor het synthetiseren van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gevonden in de Voorbeeldensectie hierin.

35 Tenzij anderszins aangegeven, omvatten alle verwijzingen hierin naar de verbindingen volgens de uitvinding verwijzingen naar zouten, solvaten, hydraten en complexen

daarvan, en solvaten, hydraten en complexen van zouten daarvan, waaronder polymorfen, stereo-isomeren en isotoop gelabelde versies daarvan.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten omvatten zuuradditie- en basezouten (waaronder dizouten). Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de acetaat-, aspara-
 5 gaat-, benzoaat-, besylaar-, bicarbonaat/carbonaat-, bisulfaat/sulfaat-, boraat-, camsylaar-, citraat-, edisylaar-, esylaar-, formiaar-, fumaraat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochloride/chloride-, hydrobromide/bromide-, hydrojodide/jodide-, isethionaat-, lactaat-, malaat-, maleaat-, malonaat-, mesylaar-, methylsulfaat-, naftylaar-, 2-napsylaar-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-, palmi-
 10 taat-, pamoaat-, fosfaat/waterstoffosfaat/diwaterstoffosfaat-, saccharaat-, steeraat-, succinaat-, tartraat-, tosylaat- en trifluoracetaatzouten.

Geschikte basezouten worden gevormd uit basen die
 20 niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de aluminium-, arginine-, benzathine-, calcium-, choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-, magnesium-, meglumine-, olamine-, kalium-, natrium-, tromethamine- en zinkzouten.

25 Voor een overzicht van geschikte zouten, zie "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" door Stahl en Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Duitsland, 2002), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

30 Een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbindingen volgens de uitvinding kan gemakkelijk worden bereid door oplossingen van de verbinding en het gewenste zuur of de gewenste base met elkaar te mengen, zoals geschikt. Het zout kan uit oplossing precipiteren en worden opgevangen
 35 door filtratie of kan worden gewonnen door verdamping van het oplosmiddel. De mate van ionisatie in het zout kan va-

riëren van volledige geïoniseerd tot vrijwel niet-geïoniseerd.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen voorkomen in zowel ongesolvateerde als gesolvateerde vormen. De
5 term "solvaat" wordt hierin gebruikt om een moleculair complex te beschrijven, omvattende de verbinding volgens de uitvinding en één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bij voorkeur ethanol. De term "hydraat" wordt gebruikt als het oplosmiddel water is. Farma-
10 ceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten hydraten en solvaten waarbij het kristallisatieoplosmiddel isotoop gesubstitueerd kan zijn, b.v. D₂O, d₆-aceton, d₆-DMSO.

Ook omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn
15 complexen zoals clathraten, geneesmiddel-gastheerinsluitingscomplexen waarbij, in tegenstelling tot de hiervoor genoemde solvaten, het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Ook omvat zijn complexen van het geneesmid-
20 del die twee of meer organische en/of anorganische bestanddelen bevatten welke in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden kunnen zijn. De resulterende complexen kunnen geïoniseerd, gedeeltelijk geïoniseerd of niet-geïoniseerd zijn. Voor een overzicht van dergelijke
25 complexen, zie J. Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 door Haleblan (augustus 1975), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

Ook binnen de omvang van de uitvinding zijn polymorfen, prodrugs, en isomeren (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren) van de verbindingen volgens de
30 uitvinding.

Derivaten van verbindingen volgens de uitvinding die weinig of geen farmacologische activiteit zelf kunnen hebben maar, indien toegediend aan een patiënt, kunnen worden
35 omgezet in de verbindingen volgens de uitvinding, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid als "prodrugs". Verdere informatie over

de toepassing van prodrugs kan worden gevonden in "Prodrugs as Novel Delivery Systems, band 14, ACS Symposium Series (T Higuchi en W Stella) en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (red. E B Roche, American Pharmaceutical Association), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen.

Prodrugs volgens de uitvinding kunnen, bijvoorbeeld, worden geproduceerd door geschikte functionaliteiten aanwezig in de verbindingen volgens de uitvinding te vervangen door bepaalde de vakman bekende delen als "pro-delen" zoals bijvoorbeeld beschreven in "Design of Prodrugs" door H Bundgaard (Elsevier, 1985), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

Enige voorbeelden van prodrugs volgens de uitvinding omvatten:

- (i) waar de verbinding een carbonzuurfunctionaliteit (-COOH) bevat, een ester daarvan, bijvoorbeeld vervanging van de waterstof door (C₁-C₈)alkyl;
- (ii) waar de verbinding een alcoholfunctionaliteit (-OH) bevat, een ether daarvan, bijvoorbeeld vervanging van de waterstof door (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; en
- (iii) waar de verbinding een primaire of secundaire aminofunctionaliteit (-NH₂ of -NHR) waarbij R ≠ H) bevat, een amide daarvan, bijvoorbeeld vervanging van een of beide waterstoffen door (C₁-C₁₀)alkanoyl).

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

Tenslotte kunnen bepaalde verbindingen volgens de uitvinding zelf werken als prodrugs of andere van de verbindingen volgens de uitvinding.

Verbindingen volgens de uitvinding die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen voorkomen als twee of meer stereo-isomeren. Waar een verbinding volgens de uitvinding een alkenyl- of alkenyleengroep bevat, zijn

geometrische cis/trans (of Z/E) isomeren mogelijk. Waar de verbinding bijvoorbeeld een keto- of oximgroep of een aromatisch deel bevat, kan tautomere isomerie ("tautomerie") optreden. Een enkelvoudige verbinding kan meer dan een type isomerie vertonen.

Omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn alle stereo-isomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen volgens de uitvinding, waaronder verbindingen die meer dan een type isomerie vertonen, en mengsels van één of meer daarvan. Ook omvat zijn zuuradditie- of basezouten waarbij het tegenion optisch actief is, bij voorkeur D-lactaat of L-lysine, of racemisch, bijvoorbeeld, DL-tartraat of DL-arginine.

Cis/transisomeren kunnen worden gescheiden met behulp van de vakman algemeen bekende conventionele technieken, bijvoorbeeld chromatografie en fractionele kristallisatie.

Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese uit een geschikte optisch zuivere voorloper of resolutie van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) met behulp van, bijvoorbeeld, chirale hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC).

Alternatief kan het racemaat (of de racemische voorloper) in reactie worden gebracht met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol, of, in het geval waar de verbinding een zuur of basisch deel bevat, een zuur of base zoals wijnsteenzuur of 1-fenylethylamine. Het resulterende diastereomere mengsel kan worden gescheiden door chromatografie en/of fractionele kristallisatie en een of beide van de diastereomeren omgezet in het overeenkomstige zuivere enantiomeer (de overeenkomstige zuivere enantiomeren) met behulp van de vakman algemeen bekende middelen.

Chirale verbindingen volgens de uitvinding (en chirale voorlopers daarvan) kunnen worden verkregen in enantiomeer-verrijkte vorm met behulp van chromatografie, in het algemeen HPLC, op een asymmetrische hars met een mobiele

fase bestaande uit een koolwaterstof, in het algemeen heptaan of hexaan, die 0 tot 50 % isopropanol, in het algemeen 2 tot 20 %, en 0 tot 5 % van een alkylamine, in het algemeen 0,1 % diethylamine bevat. Concentratie van het eluaat levert het verrijkte mengsel.

Stereo-isomere conglomeraten kunnen worden gescheiden met behulp van de vakman bekende conventionele technieken; zie, bijvoorbeeld, "Stereochemistry of Organic Compounds" door E L Eliel (Wiley, New York, 1994), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

De uitvinding omvat ook isotoop-gelabelde verbindingen volgens de uitvinding, waarbij één of meer atomen is vervangen door een atoom met hetzelfde atoomnummer, maar een atoommassa of massagetal verschillend van de atoommassa of het massagetal gewoonlijk gevonden in de natuur. Voorbeelden van isotopen geschikt voor opname in de verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, zoals ^2H en ^3H , koolstof, zoals ^{11}C , ^{13}C en ^{14}C , chloor, zoals ^{36}Cl , fluor, zoals ^{18}F , jood, zoals ^{123}I en ^{125}I , stikstof, zoals ^{13}N en ^{15}N , zuurstof, zoals ^{15}O , ^{17}O en ^{18}O , fosfor, zoals ^{32}P , en zwavel, zoals ^{35}S . Bepaalde isotoop-gelabelde verbindingen volgens de uitvinding, bijvoorbeeld die welke een radioactief isotoop opnemen, zijn nuttig in geneesmiddel- en/of substraatweefselverdelingsonderzoeken. De radioactieve isotopen tritium, ^3H en koolstof-14, ^{14}C , zijn bijzonder nuttig voor dit doel met het oog op gemak van opname en gemakkelijke middelen van detectie ervan. Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, ^2H , kunnen bepaalde therapeutische voordelen leveren resulterend uit grotere metabole stabiliteit, bijvoorbeeld verhoogde in vivo halfwaardetijd of verminderde doseringsvereisten, en kunnen derhalve de voorkeur hebben onder sommige omstandigheden. Substitutie met positron emitterende isotopen, zoals ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O en ^{13}N , kunnen nuttig zijn in positronemissietopografie (PET) onderzoeken voor het onderzoeken van substraatreeptorbezetting.

Isotoop-gelabelde verbindingen volgens de uitvinding kunnen in het algemeen worden bereid met behulp van de vakman bekende conventionele technieken of met behulp van werkwijzen analoog aan de hierin beschreven, met behulp
5 van een geschikt isotoop-gelabeld reagens in plaats van het anderszins toegepaste niet-gelabelde reagens.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten die waarbij het oplosmiddel van kristallisatie isotoop gesubstitueerd kan zijn, b.v. D_2O , d_6 -
10 aceton, d_6 -DMSO.

Verbindingen volgens de uitvinding bedoeld voor farmaceutisch gebruik kunnen worden toegediend als kristallijne of amorfe producten, of mengsels daarvan. Deze kunnen bijvoorbeeld worden verkregen als vaste propfen, poeders of films met behulp van werkwijzen zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen, of verdampend drogen. Microgolf of radiofrequentiedrogen kunnen voor dit doel worden gebruikt.

De verbindingen kunnen alleen worden toegediend of in
20 combinatie met één of meer andere verbindingen volgens de uitvinding, of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als enige combinatie daarvan). In het algemeen zullen deze worden toegediend als een formulering verbonden met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten. De term excipiënt wordt hierin gebruikt om elk ingrediënt anders dan de verbinding(en) volgens de uitvinding te beschrijven. De keuze van excipiënt zal in grote mate afhangen van factoren zoals de bepaalde wijze van toediening, het effect van de excipiënt op oplosbaarheid
25 en stabiliteit, en de aard van de doseringsvorm.
30

Farmaceutische preparaten geschikt voor de aflevering van verbindingen volgens de uitvinding en werkwijzen voor de bereiding ervan zullen de vakman gemakkelijk duidelijk worden. Dergelijke preparaten en werkwijzen voor de bereiding ervan kunnen bijvoorbeeld worden gevonden in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19^e uitgave (Mack Publis-
35

1029809 -

hing Company, 1995), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

Orale toediening

5

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen oraal worden toegediend. Orale toediening kan inhouden slikken, zodat de verbinding het maagdarmkanaal binnengaat, of buccale of sublinguale toediening kan worden toegepast waardoor de verbinding de bloedstroom direct vanuit de mond binnenkomt.

Formuleringen geschikt voor orale toediening omvatten vaste formuleringen zoals tabletten, capsules die deeltjesvormige stoffen bevatten, vloeistoffen, of poeders, 15 zuigtabletten (waaronder vloeistof-gevuld), kauwgommen, multi- en nano-deeltjesvormige stoffen, gels, vaste oplossing, liposoom, films (waaronder slijmvlies-hechtende), ovules, sprays en vloeibare formuleringen.

Vloeibare formuleringen omvatten suspensies, oplos- 20 singen, stropen en elixers. Dergelijke formuleringen kunnen worden toegepast als vulmiddelen in zachte of harde capsules en omvatten in het algemeen een drager, bijvoorbeeld water, ethanol, polyethyleenglycol, propyleenglycol, methylcellulose, of een geschikte olie, en één of meer 25 emulgeermiddelen en/of suspendeermiddelen. Vloeibare formuleringen kunnen ook worden bereid door het oplossen van een vaste stof, bijvoorbeeld uit een sachet.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden toegepast in snel oplopende, snel desintegrerende doseringsvormen zoals die beschreven in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 door Liang en Chen 30 (2001), waarvan de beschrijving hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

Voor tablettdoseringsvormen kan, afhankelijk van dosis, het geneesmiddel 1 gew.% tot 80 gew.% van de doseringsvorm uitmaken, meer in het algemeen 5 gew.% tot 60 35 gew.% van de doseringsvorm. Behalve het geneesmiddel, be-

vatten tabletten in het algemeen een desintegratiemiddel. Voorbeelden van desintegratiemiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose, crospovidon, 5 polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijne cellulose, lager alkyl-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegelatiniseerde zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen zal het desintegratiemiddel 1 gew.% tot 25 gew.%, bij voorkeur 5 gew.% tot 20 gew.% van 10 de doseringsvorm omvatten.

Bindmiddelen worden in het algemeen toegepast om hechtende kwaliteiten aan een tabletformulering te geven. Geschikte bindmiddelen omvatten microkristallijne cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en 15 synthetische gommen, polyvinylpyrrolidon, voorgegelatiniseerde zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten kunnen ook verdunningsmiddelen bevatten, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microkristallijne cellulose, 20 zetmeel en dibasisch calciumfosfaatdihydraat.

Tabletten kunnen ook eventueel oppervlakteactieve middelen omvatten, zoals natriumlaurylsulfaat en polysorbitaat 80, en glijmiddelen zoals siliciumdioxide en talk. 25 Indien aanwezig, zijn oppervlakteactieve middelen in het algemeen in hoeveelheden van 0,2 gew.% tot 5 gew.% van de tablet, en glijmiddelen in het algemeen van 0,2 gew.% tot 1 gew.% van de tablet.

Tabletten bevatten ook in het algemeen smeermiddelen 30 zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearyl-fumaraat, en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Smeermiddelen zijn in het algemeen aanwezig in hoeveelheden van 0,5 gew.% tot 10 gew.%, bij voorkeur van 0,5 gew.% tot 3 gew.% van de tablet.

35 Andere conventionele ingrediënten omvatten antioxidanten, kleurmiddelen, smaakmiddelen, conserveermiddelen en smaakmaskerende middelen.

Illustrerende tabletten bevatten tot 80 gew.% genees-
 middel, ongeveer 10 gew.% tot ongeveer 90 gew.% bindmid-
 del, ongeveer 0 gew.% tot ongeveer 85 gew.% verdunnings-
 middel, ongeveer 2 gew.% tot ongeveer 10 gew.% desintegra-
 5 tiemiddel, en ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.%
 smeermiddel.

Tabletmengsels kunnen direct of met een roller worden
 gecompriemd om tabletten te vormen. Tabletmengsels of
 gedeelten van mengsels kunnen alternatief nat-, droog- of
 10 smelt-gegranuleerd, smelt gestold, of geëxtrudeerd worden
 voorafgaande aan tabletteren. De uiteindelijke formulering
 kan één of meer lagen omvatten en kan bekleed of onbekleed
 zijn; of ingekapseld.

De formulering van tabletten wordt in detail bespro-
 15 ken in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, band 1",
 door H. Lieberman en L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y.,
 N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), waarvan de beschrijving
 hierin door verwijzing in zijn geheel wordt opgenomen.

Vaste formuleringen voor orale toediening kunnen wor-
 20 den geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde af-
 gifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvat-
 ten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, ge-
 richte en geprogrammeerde afgifte.

Geschikte gemodificeerde afgifteformuleringen worden
 25 beschreven in Amerikaans octrooischrift nr. 6.106.864. De-
 tails van andere geschikte afgiftetechnologieën zoals hoge
 energiedispersies en osmotische en beklede deeltjes kan
 worden gevonden in Verma c.s., Pharmaceutical Technology
 On-line, 25(2), 1-14 (2001). De toepassing van kauwgom om
 30 geregelde afgifte te bereiken wordt beschreven in WO
 00/35298. De beschrijvingen van deze referenties worden
 hierin door verwijzing in hun geheel opgenomen.

Parenterale toediening

35

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook di-
 rect in de bloedstroom, in spier, of in een inwendig or-

gaan worden toegediend. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten intraveneus, intra-arteriaal, intraperitoneaal, intrathecaal, intraventriculair, intra-urethraal, intrasternaal, intracraniaal, intramusculair en subcutaan. Geschikte inrichtingen voor parenterale toediening omvatten naald (waaronder micronaald) injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale formuleringen zijn in het algemeen waterige oplossingen die excipiënten kunnen bevatten zoals zouten, koolhydraten en buffermiddelen (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9), maar voor sommige toepassingen kunnen deze meer geschikt worden geformuleerd als een steriele niet-waterige oplossing of als een gedroogde vorm die moet worden toegepast samen met een geschikt vehikel zoals steriel, pyrogeenvrij water.

De bereiding van parenterale formuleringen onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door lyofilisatie, kunnen gemakkelijk worden bewerkstelligd met behulp van de vakman algemeen bekende standaard farmaceutische technieken.

De oplosbaarheid van verbindingen volgens de uitvinding toegepast bij de bereiding van parenterale oplossing kan worden verhoogd door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken, zoals de opname van oplosbaarheid-verhogende middelen.

Formuleringen voor parenterale toediening kunnen worden geformuleerd onmiddellijk en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte. Derhalve kunnen verbindingen volgens de uitvinding worden geformuleerd als een vaste stof, halfvaste stof, of thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplantéerd depot dat gemodificeerde afgifte van de actieve verbinding verschaft. Voorbeelden van dergelijke formuleringen omvatten met geneesmiddel-beklede stents en PGLA-microbolletjes.

Topische toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook topisch worden toegediend aan de huid of slijmvlies, dat wil
5 zeggen, dermaal of transdermaal. Typerende formuleringen voor dit doel omvatten gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stofpoeders, verbanden, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, bandages en micro-emulsies. Liposomen kunnen ook
10 worden toegepast. Typerende dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibare vaseline, witte vaseline, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratievosterkers kunnen worden opgenomen, zie, bijvoorbeeld, J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 door Finnin en Morgan (ok-
15 tober 1999). Andere middelen van topische toediening omvatten aflevering door electroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en micronaald of naaldvrije (b.v. Powderject™), Bioject™, enz.) injectie. De beschrijvingen van deze referenties worden hierin door verwijzing in hun
20 geheel opgenomen.

Formuleringen voor topische toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, gerichte en
25 geprogrammeerde afgifte.

Geïnhaleerde/intranasale toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie worden toegediend, in het algemeen in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen, als een mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, hetzij als een gemengd bestanddeeldeeltjes, bijvoorbeeld, gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine)
35 uit een droog poeder inhalator of als een aërosolspray uit een op druk gebrachte houder, pomp, spray, atomiseerapparaat (bij voorkeur een atomiseerapparaat dat elektrohydro-

dynamica toepast om een fijne mist te produceren), of vernevelaar, met of zonder de toepassing van een geschikt drijfmiddel, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasaal gebruik kan het
5 poeder een biohechtend middel omvatten, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrine.

De op druk gebrachte houder, pomp, spray, atomiseerapparaat of vernevelaar bevat een oplossing of suspensie van de verbinding(en) volgens de uitvinding omvatten, bijvoorbeeld, ethanol, waterige ethanol, of een geschikt alternatief middel voor dispergeren, oplosbaar maken of uitbreiden van afgifte van het actieve middel, een drijfmiddel(en) als oplosmiddel en een eventuele oppervlakteactieve stof, zoals sortbitantrioleaat, oliezuur, of een oligomelkzuur.
15

Voorafgaande aan gebruik in een droogpoeder- of suspensieformulering, wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een afmeting geschikt voor aflevering door inhalatie (in het algemeen kleiner dan 5 micron). Dit kan
20 worden bereid met behulp van elke geschikte verkleiningsmethode, zoals spiraal-straalmalen, fluïde bed-straalmalen, superkritische fluïdum verwerken op nanodeeltjes te vormen, hoge druk homogenisatie, of sproeidrogen.

Capsules (bijvoorbeeld gemaakt van gelatine of HPMC),
25 doordrukverpakkingen en patronen voor toepassing in een inhalator of insufflator kunnen worden geformuleerd om een poedermengsel van de verbinding volgens de uitvinding, een geschikte poederbasis zoals lactose of zetmeel en een prestatie-modificator zoals L-leucine, mannitol of magnesiumstearaat te bevatten. De lactose kan watervrij zijn of in de vorm van het monohydraat, bij voorkeur de laatste. Andere geschikte excipiënten omvatten dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.
30

35 Een geschikte oplossingsformulering voor toepassing in een atomiseerapparaat met behulp van elektrohydrodynamica om een fijne mist te produceren kan 1 µg tot 20 mg

van de verbinding volgens de uitvinding per werking bevatten en het werkvolume kan variëren van 1 µl tot 100 µl. Een typerende formulering omvat een verbinding volgens de uitvinding, propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride. Alternatieve oplosmiddelen die kunnen worden toegepast in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen, zoals saccharine of saccharinenatrium, kunnen worden toegevoegd aan die formuleringen volgens de uitvinding bedoeld voor geïnhaleerde/intranasale toediening.

Formuleringen voor geïnhaleerde/intranasale toediening kunnen worden geformuleerd onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn met behulp van, bijvoorbeeld, poly(DL-melk-coglycol)zuur (PGLA). Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van droog poeder inhalators en aërosolen wordt de doseringseenheid bepaald met behulp van een afsluiter die een afgemeten hoeveelheid aflevert. Eenheden volgens de uitvinding worden in het algemeen gerangschikt om een afgemeten dosering of "puf" toe te dienen, die een gewenste hoeveelheid van de verbinding volgens de uitvinding bevat. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend in een enkelvoudige dosis, of, meer gebruikelijk, als verdeelde doses door de gehele dag.

Rectale/intravaginale toediening

30

Verbindingen volgens de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal worden toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium of klysma. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar diverse alternatieven kunnen worden toegepast zoals geschikt.

35

Formuleringen voor rectale/vaginale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde

afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

5 Oogtoediening

Verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook direct aan het oog of oor worden toegediend, in het algemeen in de vorm van druppels van een gemicroniseerde suspensie of oplossing in isotone, pH-bijgestelde, steriele zoutoplossing. Andere formuleringen geschikt voor oog- en oortoediening omvatten zalven, bioafbreekbare (b.v. absorbeerbare gelsponzen, collageen) en niet-bioafbreekbare (b.v. silicone) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of blaasjesvormige systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een celluloseachtig polymeer, bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysaccharidepolymeer, bijvoorbeeld gelangom, kan worden opgenomen samen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride. Dergelijke formuleringen kunnen ook worden afgeleverd door iontoforese.

Formuleringen voor oog/oortoediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, onderhouden, gepulseerde, geregelde, gerichte of geprogrammeerde afgifte.

30 Andere technologieën

Verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire eenheden, zoals cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of polyethyleenglycol bevattende polymeren, om de oplosbaarheid, oplossnelheid, smaakmaskering, biobeschikbaarheid en/of sta-

biliteit voor gebruik te verbeteren in elk van de hiervoor genoemde wijzen van toediening.

Geneesmiddel-cyclodextrinecomplexen worden bijvoorbeeld gevonden in het algemeen nuttig te zijn voor de meeste doseringsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluitings- als niet-insluitingscomplexen kunnen worden toegepast. Als een alternatief voor direct complexering met het geneesmiddel, kan het cyclodextrine worden toegepast als een hulptoevoegmiddel, d.w.z. als een drager, verdunningsmiddel of oplosbaar makende stof. Zeer gebruikelijk toegepast voor deze doelen zijn alfa-, bèta- en gamma-cyclodextrinen, waarvan voorbeelden kunnen worden gevonden in PCT-publicatie nrs. WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148, waarvan de beschrijvingen hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen.

Dosering

De toegediende hoeveelheid van de actieve verbinding zal afhankelijk zijn van de patiënt die wordt behandeld, de ernst van de aandoening of kwaal, de snelheid van toediening, de plaatsing van de verbinding en het oordeel van de voorschrijvend arts. Een effectieve dosering is echter in het algemeen in het traject van ongeveer 0,001 tot ongeveer 100 mg per kg lichaamsgewicht per dag, bij voorkeur ongeveer 0,01 tot ongeveer 35 mg/kg/dag, in enkelvoudige of verdeelde doses. Voor een mens van 70 kg zou dit neerkomen op ongeveer 0,07 tot ongeveer 7000 mg/dag, bij voorkeur ongeveer 0,7 tot ongeveer 2500 mg/dag. In sommige gevallen kunnen doseringsniveaus onder de ondergrens van het hiervoor genoemde traject meer dan adequaat zijn, terwijl in andere gevallen nog grotere doses kunnen worden gebruikt zonder enige schadelijke bijwerking te veroorzaken, waarbij dergelijke grotere doses in het algemeen worden verdeeld in verscheidene kleinere doses voor toediening gedurende de dag.

1029809-

Pakket van onderdelen

Voor zover het gewenst kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld voor het
 5 doel van het behandelen van een bepaalde ziekte of aandoening, is het binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding volgens de uitvinding bevat, geschikt kunnen worden gecombineerd in de vorm van een
 10 pakket geschikt voor samen toediening van de preparaten. Derhalve omvat het pakket volgens de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding volgens de uitvinding bevat, en middelen voor het afzonderlijk houden van genoemde preparaten, zoals een houder, gedeelde fles, of verdeeld foliepakket. Een voorbeeld van een dergelijk pakket is de vertrouwde doordrukverpakking toegepast voor het verpakken
 15 van tabletten, capsules en dergelijke.

Het pakket volgens de uitvinding is bijzonder geschikt voor toediening van verschillende doseringsvormen, bijvoorbeeld oraal en parenteraal, voor toediening van de afzonderlijke preparaten met verschillende doseertussenpozen, of voor het titreren van de afzonderlijke preparaten tegen elkaar. Om volgzaamheid te helpen, omvat het pakket
 20 in het algemeen aanwijzingen voor toediening en kan zijn voorzien van een geheugenhulpmiddel.

Voorbeelden

30 In de volgende voorbeelden betekent "Et" ethyl, betekent "Ac" acetyl, betekent "Me" methyl, betekent "Ms" methaansulfonyl (CH_3SO_2), betekent "iPr" isopropyl, betekent "HATU" 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorfosfaat, betekent "Ph" fenyl, betekent
 35 "Boc" tert-butoxycarbonyl, betekent "EtOAc" ethylacetaat, betekent "HOAc" azijnzuur, betekent "NEt₃" of "Et₃N" triethylamine, betekent "THF" tetrahydrofuran, betekent

1029809-

"DIC" diisopropylcarbodiimide, betekent "HOBt" hydroxybenzotriazool, betekent "MeOH" methanol, betekent "i-PrOAc" isopropylacetaat, betekent "KOAc" kaliumacetaat, betekent "DMSO" dimethylsulfoxide, betekent "AcCl" acetylchloride, betekent "CDCl₃" gedeutereerde chloroform, betekent "MTBE" methyl-t-butylether, betekent "DMF" dimethylformamide, betekent "Ac₂O" azijnzuuranhydride, betekent "Me₃SOI" trimethylsulfoxoniumjodide, betekent "DMAP" 4-dimethylaminopyridine, betekent "dppf" difenylfosfinoferroceen, betekent "DME" ethyleenglycoldimethylether (1,2-dimethoxyethaan), betekent HOBt 1-hydroxybenzotriazool, betekent EDC 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide.

De volgende voorbeelden worden gegeven om de onderhavige uitvinding te illustreren. Er dient echter te worden begrepen, dat de uitvinding niet is beperkt tot de specifieke omstandigheden of details beschreven in deze voorbeelden.

Reagentia kunnen worden gesynthetiseerd zoals hierin getoond, of zijn verkrijgbaar uit commerciële bronnen (b.v. Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia, SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, Engeland; enz.) of kunnen worden gesynthetiseerd met behulp van in de techniek bekende procedures.

De synthese van verscheidene specifieke reagentia wordt getoond in Amerikaanse octrooiaanvraag serienr. 10/786.610, getiteld "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", ingediend op 26 februari 2004, en overeenkomend met internationale aanvraag PCT/US2004/005495 met dezelfde titel, ingediend op 26 februari 2004. Andere reagentia kunnen worden gesynthetiseerd door de procedures daarin aan te passen, en de vakman kan die procedures gemakkelijk aanpassen om de gewenste verbindingen te produceren. Verder bevatten deze referenties algemene procedures en specifieke voorbeelden voor de bereiding van

een groot aantal heteroarylamino-verbindingen, en de vakman kan dergelijke procedures en voorbeelden gemakkelijk aanpassen voor de bereiding van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding. De beschrijvingen van deze referenties worden hierin door verwijzing in hun geheel opgenomen.

Als wordt verwezen naar een algemene of illustrerende synthetische procedure, kan de vakman gemakkelijk de geschikte reagentia bepalen, indien niet aangegeven, extrapolierend uit de algemene of illustrerende procedures. Sommige van de algemene procedures worden gegeven als voorbeelden voor het bereiden van specifieke verbindingen. De vakman kan dergelijke procedures gemakkelijk aanpassen aan de synthese van andere verbindingen. Er dient te worden begrepen dat R-groepen getoond in de algemene procedures zijn bedoeld algemeen en niet-beperkend te zijn, en komen niet overeen met definities van R-groepen elders in dit document. Elke dergelijke R-groep stelt één of meerdere chemische delen voor die hetzelfde of verschillend van andere chemische delen ook voorgesteld door hetzelfde R-symbool kunnen zijn. De vakman kan gemakkelijk de reeks R-groepen geschikt in de illustrerende syntheses inzien. Bovendien is voorstelling van een ongesubstitueerde positie in structuren getoond of aangehaald in de algemene procedures voor het gemak en sluit geen substitutie uit zoals elders hierin beschreven. Voor specifieke groepen die aanwezig kunnen zijn, hetzij als R-groepen in de algemene procedures hetzij als eventuele niet getoonde substituenten, verwijzen wij naar de beschrijvingen in de rest van dit document, waaronder de conclusies, samenvatting en gedetailleerde beschrijving.

Sommige van de algemene procedures worden getoond onder verwijzing naar synthese van verbindingen waarbij het 1-(2,5-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxydeel het zuivere (R)-isomeer is, en sommige worden getoond onder verwijzing naar verbindingen waar genoemd deel een racemisch mengsel is. Er dient te worden betrepen dat de procedures hierin

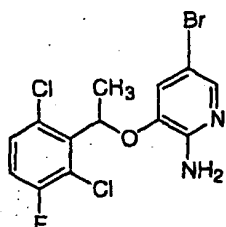
kunnen worden toegepast om racemische verbindingen of enantiomeer zuivere (R)-isomeren te produceren door kiezen van het overeenkomstige racemische of enantiomeer zuivere uitgangsmateriaal.

5

Geselecteerde uitgangsmaterialen

5-Broom-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy-pyridin-2-ylamine (racemaat):

10



15

1. 2,6-Dichloor-3-fluoracetofenon (15 g, 0,072 mol) werd geroerd in THF (150 ml, 0,5 M) bij 0°C met behulp van een ijsbad gedurende 10 min. Lithiumaluminiumhydride (2,75 g, 0,072 mol) werd langzaam toegevoegd. De reactie werd 3 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. De reactie werd gekoeld in een ijsbad, en water (3 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd gevolgd door langzaam toevoegen van 15 % NaOH (3 ml). Het mengsel werd 30 min bij omgevingstemperatuur geroerd. 15 % NaOH (9 ml), MgSO₄ werden toegevoegd en het mengsel gefiltreerd om vaste stof te verwijderen. De vaste stof werd gewassen met THF (50 ml) en het filtraat werd geconcentreerd en gaf 1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethanol (14,8 g, 95 % opbrengst) als een gele olie. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

2. Aan een geroerde oplossing van trifenylfosfine (8,2 g, 0,03 mol) en DEAD (13,65 ml van een 40 % oplossing in toluen) in THF (200 ml) werd bij 0°C een oplossing van 1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethanol (4,55 g, 0,021 mol) en 3-hydroxy-nitropyridine (3,35 g, 0,023 mol) in THF (200

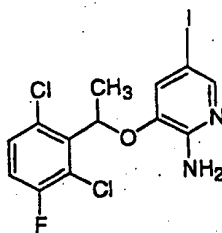
ml) toegevoegd. De resulterende helder oranje oplossing werd 4 uur bij omgevingstemperatuur onder een stikstof-atmosfeer geroerd op welk punt alle uitgangsmaterialen waren geconsumeerd. Het oplosmiddel werd verwijderd, en het
 5 ruwe materiaal werd droog op silicagel geladen, en geëluëerd met ethylacetaat-hexanen (20:80) en gaf 3-(2,6-dichloor-3-fluor-benzyloxy)-2-nitro-pyridine (6,21 g, 0,021 mol), 98 %) als een roze vaste stof. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 6,0-6,15 (q, 1H), 7,0-7,1 (t, 1H), 7,2-7,21 (d, 1H), 7,25-7,5 (m, 2H), 8,0-8,05 (d, 1H).
 10

3. Aan een geroerd mengsel van AcOH (650 ml) en EtOH (500 ml) werd 3-(2,6-dichloor-3-fluor-benzyloxy)-2-nitro-pyridine (9,43 g, 0,028 mol) en ijzerkrullen (15,7 g, 0,28 mol) gesuspendeerd. De reactie werd langzaam verwarmd tot koken onder terugvloeiakoelen en men liet deze 1
 15 uur roeren. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur, vervolgens werd diethylether (500 ml) en water (500 ml) toegevoegd. De oplossing werd voorzichtig geneutraliseerd door de toevoeging van natriumcarbonaat. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met verzadigde
 20 NaHCO_3 (2 $\times$ 100 ml), H_2O (2 $\times$ 100 ml) en pekkel (1 $\times$ 100 ml) vervolgens gedroogd (Na_2SO_4), gefiltreerd en onder vacuüm drooggedampt en leverde 3-(2,6-dichloor-3-fluor-benzyloxy)-pyridin-2-ylamine (9,04 g, 0,027 mol, 99 %) als
 25 een licht roze vaste stof. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 4,9-5,2 (brs, 2H), 6,7-6,84 (q, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H).

4. Een roerende oplossing van 3-(2,6-dichloor-3-fluor-benzyloxy)-pyridin-2-ylamine (9,07 g, 0,03 mol) in
 30 acetonitril werd afgekoeld tot 0°C met behulp van een ijsbad. Aan deze oplossing werd N-broomsuccinimide (NBS) (5,33 g, 0,03 mol) portiegewijs toegevoegd. De reactie werd 15 min bij 0°C geroerd. De reactie werd onder vacuüm drooggedampt. De resulterende donkere olie werd opgelost
 35 in EtOAc (500 ml), en gezuiverd via silicagelchromatografie. De oplosmiddelen werden vervolgens onder vacuüm verwijderd en gaven 5-broom-3-(2,6-dichloor-3-fluor-benzyl-

oxy)-pyridin-2-ylamine (5,8 g, 0,015 mol, 51 %) als een witte kristallijne vaste stof. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,85-1,95 (d, 3H), 4,7-5,0 (brs, 2H), 5,9-6,01 (q, 1H), 6,8-6,95 (d, 1H), 7,01-7,2 (t, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,8-7,85 (d, 1H).

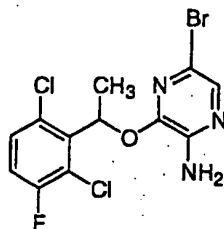
5-Jood-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine (racemaat):



15

Aan een oplossing van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine (10,0 g, 33,2 mmol) in acetonitril (600 ml) en azijnzuur (120 ml) werd N-jood-succinimide (11,2 g, 49,8 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd en de reactie werd geblust met $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -oplossing. Na droogdampen werd de rest verdeeld tussen ethylacetaat en water. De organische laag werd gewassen met 2 N NaOH-oplossing, pekel en gedroogd boven Na_2SO_4 . Het ruwe product werd gezuiverd op een silicaagelkolom en verschaftte 5-jood-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine (7,1 g, 50 % opbrengst). MS m/z 427 $[\text{M}+1]$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,74 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 5,91-5,99 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H).

5-Broom-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine (racemaat):



10

1. 2,6-Dichloor-fluoracetofenon (15 g, 0,072 mol) werd bij 0°C geroerd in THF (150 ml, 0,5 M) met behulp van een ijsbad gedurende 10 min. Lithiumaluminiumhydride (van Aldrich, 2,75 g, 0,072 mol) werd langzaam toegevoegd. De reactie werd 3 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. De reactie werd afgekoeld in een ijsbad, en water (3 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd gevolgd door langzaam toevoegen van 15 % NaOH (3 ml). Het mengsel werd 30 min bij omgevingstemperatuur geroerd. 15 % NaOH (9 ml), MgSO₄ werden toegevoegd en het mengsel gefiltreerd om vaste stof te verwijderen. De vaste stof werd gewassen met THF (50 ml) en het filtraat werd geconcentreerd en gaf 1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethanol (14,8 g, 95 % opbrengst) als een gele olie. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (m, 1H).

2. 5-Broom-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine werd bereid volgens procedure 9 hieronder, uit 1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethanol en 3,5-dibroom-pyrazin-2-ylamine. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (br (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); MS m/z 382 (M+1).

Enantiomeer zuivere uitgangsmaterialen

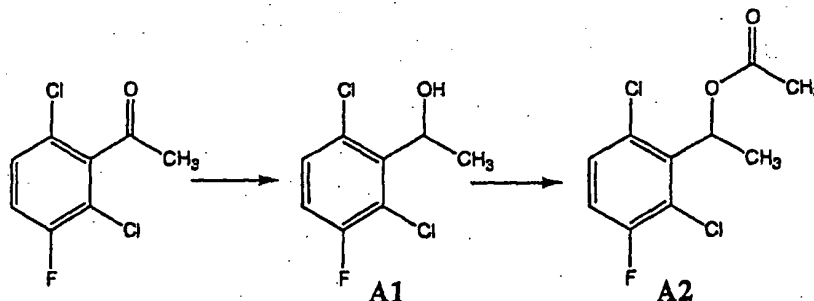
PLE is een enzym geproduceerd door Roche en verkocht via Biocatalytics Inc. als een ruw esterasepreparaat uit varkenslever, gewoonlijk bekend als PLE-AS (gekocht bij

Biocatalytics als ICR-123, verkocht als een ammoniumsulfatsuspensie). Het enzym is geclassificeerd in het CAS-register als een "carbonzuuresterhydrolase, CAS nr. 9016-18-6". Het overeenkomstige enzymclassificatienummer is EC 3.1.1.1. Het enzym is bekend brede substratspecificiteit te hebben naar de hydrolyse van een brede reeks esters. De lipaseactiviteit wordt bepaald met behulp van een methode gebaseerd op hydrolyse van ethylbutyraat in een pH-titratator. 1 LU (lipase-eenheid) is de hoeveelheid enzym die 1 μmol titreerbaar boterzuur per minuut vrijmaakt bij 22°C, pH 8,2. Het hierin gerapporteerde preparaat (PLE-AS, als een suspensie) wordt gewoonlijk verscheept als een ondoorzichtige bruingroene vloeistof met een verklaarde activiteit van > 45 LU/mg (proteïnegehalte rond 40 mg/ml).

(1S)-1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethanol

(1S)-1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethanol, getoond als verbinding (S-1) in de onderstaande schema's, werd bereid door een combinatie van enzymatische hydrolyse van racemisch 1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethylacetaat, verestering en chemische hydrolyse met inversie volgens Schema B. Racemisch 1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethylacetaat (verbinding A2) werd bereid volgens Schema A.

Schema A



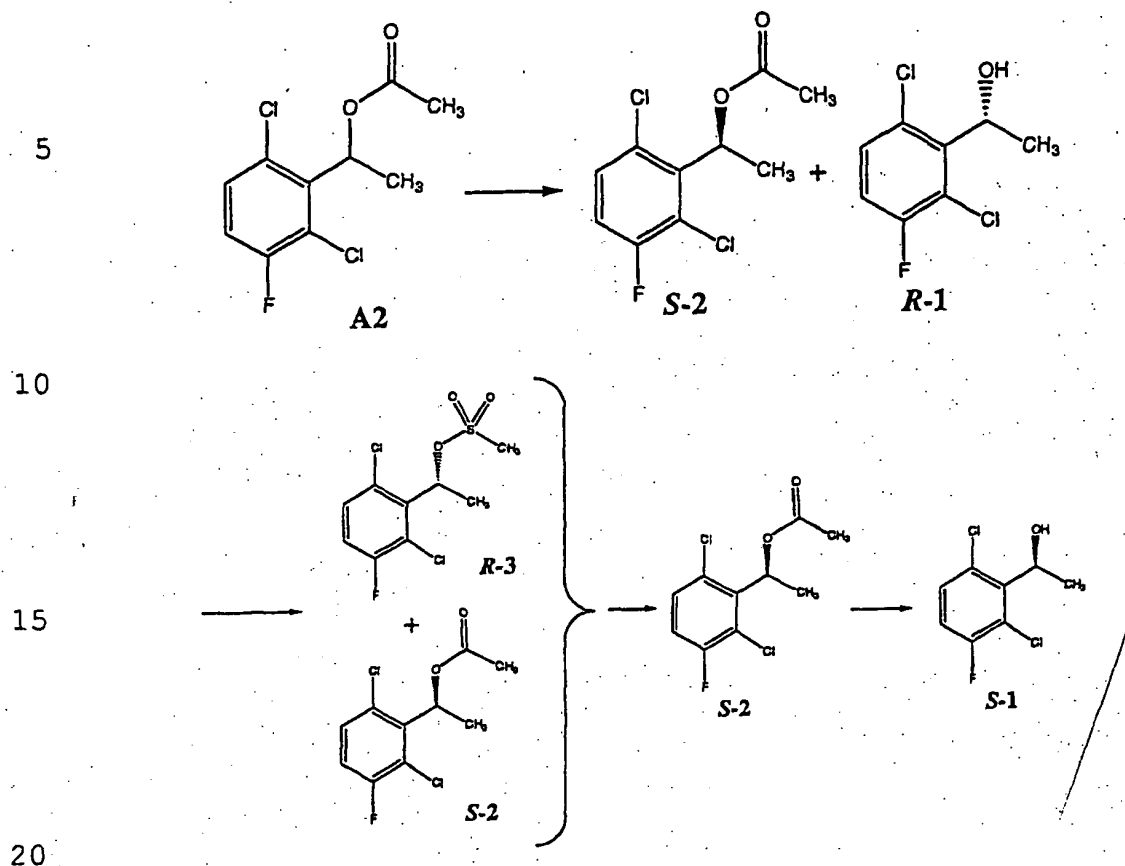
1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethanol (A1): Natriumboorhydride (90 mg, 2,4 mmol) werd toegevoegd aan een op-

lossing van 2',6'-dichloor-3'-fluor-acetofenon (Aldrich, catalogus # 52.294-5) (207 mg, 1 mmol) in 2 ml watervrije CH₃OH. Het reactiemengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en werd vervolgens drooggedampt en gaf een kleurloze olierest. De rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (eluerend met 0→10 % EtOAc in hexanen) en gaf verbinding A1 als een kleurloze olie (180 mg; 0,88 mmol; 86,5 % opbrengst); MS (APCI) (M-H)⁻ 208; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,64 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 3,02 (d, J = 9,85 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,19-7,33 (m, 1H).

1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethylacetaat (A2): Azijnzuuranhydride (1,42 ml, 15 mmol) en pyridine (1,7 ml, 21 mmol) werden achtereenvolgens toegevoegd aan een oplossing van verbinding A1 (2,2 g, 10,5 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂. Het reactiemengsel werd 12 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens drooggedampt en gaf een geelachtige olierest. De rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (eluerend met 7→9 % EtOAc in hexanen) en gaf verbinding A2 als een kleurloze olie (2,26 g; 9,0 mmol; 85,6 % opbrengst); ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,88 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,62 (q, J = 6,82 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H).

25

Schema B



Aan een van een mantel voorziene kolf van 50 ml uitgerust met een pH-elektrode, een bovenroerder en een basetoevoegleiding (1 M NaOH), werd 1,2 ml 100 mM kaliumfosfaatbuffer pH 7,0 en 0,13 ml PLE AS-suspensie toegevoegd. Vervolgens werd verbinding A2 (0,13 g, 0,5 mmol, 1,00 eq) druppelsgewijs toegevoegd en werd het resulterende mengsel 20 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarbij de pH van de reactie constant werd gehouden op 7,0 met behulp van 1 M NaOH. Zowel de omzetting als de ee's van de reactie werden gevolgd via RP-HPLC, en gestopt nadat 50 % uitgangsmateriaal was geconsumeerd (ongeveer 17 uur onder deze omstandigheden). Het mengsel werd vervolgens driemaal geëxtraheerd met 10 ml ethylacetaat om zowel ester als alcohol te winnen als een mengsel van R-1 en S-2.

35 Methaansulfonylchloride (0,06 ml, 0,6 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van een mengsel van R-1 en R-2 (0,48 mmol) in 4 ml pyridine onder stikstofatmosfeer. Het

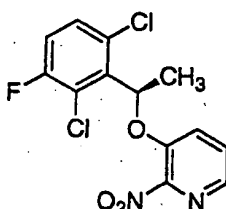
reactiemengsel werd 3 uur bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens drooggedampt om een olie te verkrijgen. Water (20 ml) werd aan het mengsel toegevoegd en vervolgens werd EtOAc (20 ml $\times$ 2) toegevoegd om de waterige oplossing te
 5 extraheren. De organische lagen werden gecombineerd, gedroogd, gefiltreerd, en drooggedampt en gaven een mengsel van R-3 en S-2. De mengsel werd zonder verdere zuivering in de volgende stap reactie gebruikt. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,84 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 6,39 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,46 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,8$, 4,80 Hz, 1H).

Kaliumacetaat (0,027 g, 0,26 mmol) werd toegevoegd
 15 aan een mengsel van R-3 en S-2 (0,48 mmol) in 4 ml DMF onder stikstofatmosfeer. Het reactiemengsel werd 12 uur verwarmd tot 100°C. Water (20 ml) werd aan het reactiemengsel toegevoegd en EtOAc (20 ml $\times$ 2) werd toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. De gecombineerde organische laag werd gedroogd, gefiltreerd en drooggedampt en
 20 gaf een olie van S-2 (72 mg, 61 % opbrengst in twee stappen). Chiraliteit ee: 97,6 %. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 6,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H).
 25

Natriummethoxide (19 mmol; 0,5 M in methanol) werd langzaam toegevoegd aan verbinding S-2 (4,64 g, 18,8 mmol) onder een stikstofatmosfeer bij 0°C. Het resulterende mengsel werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd verdampt en H_2O (100 ml) werd toegevoegd. Het gekoelde reactiemengsel werd geneutraliseerd met natriumacetaat-azijnzuurbufferoplossing tot pH 7. Ethylacetaat (100 ml $\times$ 2) werd toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. De gecombineerde organische lagen werden
 30 gedroogd boven Na_2SO_4 , gefiltreerd, en drooggedampt om een witte vaste stof te verkrijgen (4,36 g, 94,9 % opbrengst); SFC-MS: 97 % ee. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,65

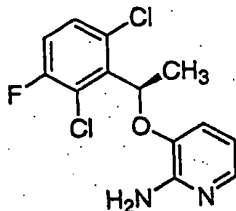
(d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 5,58 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,96-7,10 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-2-nitropyri-
dine



3-Hydroxy-2-nitropyridine (175 mg, 1,21 mmol) en tri-
fenyلفosfine (440 mg, 1,65 mmol) werden achtereenvolgens
toegevoegd aan een geroerde oplossing van (1S)-1-(2,6-
dichloor-3-fluorfenyl)ethanol (229,8 mg, 1,1 mmol) in THF
(10 ml) onder een stikstofatmosfeer. Het reactiemengsel
werd 1 uur bij kamertemperatuur gehouden en vervolgens
werd diisopropylazo-dicarboxylaat (0,34 ml, 1,65 mmol) bij
0°C toegevoegd. Het mengsel werd een additionele 12 uur
geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm drooggedampt
en gaf een olie. De rest werd gezuiverd met behulp van
flashchromatografie (eluerend met 20→25 % EtOAc in hexa-
nen) en gaf de titelverbinding als een witte vaste stof
(321,5 mg; 0,97 mmol); 88,3 % opbrengst); MS (APCI) $(M+H)^+$
331; SFC-MS 99,5 % ee. 1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm
1,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 6,10 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,04-
7,13 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,5, 1,14$ Hz, 1H), 7,30 (dd,
 $J = 9,0, 4,9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 4,6$ Hz, 1H), 8,04
(dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-
amine

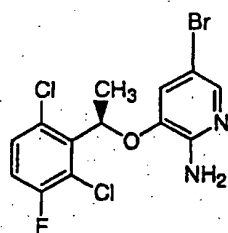


10

IJzer (365 mg) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van 3-[(1R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-2-nitropyridine (321 mg, 0,97 mmol) in een mengsel van EtOH (2 ml) en 2 M HCl (0,2 ml) bij 0°C. De resulterende oplossing werd 2 uur verwarmd tot 85°C. Celite (0,5 g) werd aan het afgekoelde reactiemengsel toegevoegd. Dit mengsel werd gefiltreerd over een bed van celite en drooggedampt en gaf de titelverbinding als een donkere olie. MS (APCI) (M+H)⁺ 301.

20

5-Broom-3-[(1R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
pyridin-2-ylamine:

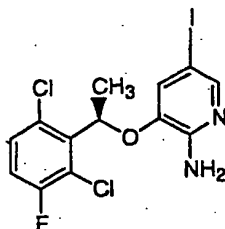


25

30

Het enantiomeer zuivere R-isomeer werd bereid zoals hierboven beschreven voor het racemaat, maar met behulp van de hierboven beschreven enantiomeer zuivere uitgangsmaterialen. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,74 (3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (br s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); MS m/z 382 (M+1).

5-Jood-3-[(1R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine:

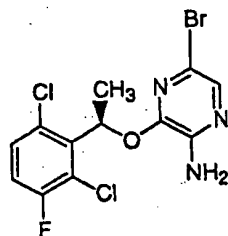


10

Perjoodzuur (60 mg, 0,24 mmol), jodium (130 mg, 0,5 mmol) en zwavelzuur (0,03 ml) werden achtereenvolgens toegevoegd aan een geroerde oplossing van 3-[(1R)-1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine (0.97 mmol) in een mengsel van azijnzuur (3 ml) en H₂O (0,5 ml). De resulterende oplossing werd 5 uur verwarmd tot 80°C. Het afgekoelde reactiemengsel werd geblust met Na₂SO₃ (80 mg) en basisch gemaakt met verzadigde Na₂CO₃ (2 × 100 ml) tot pH 7. CH₂Cl₂ (2 × 50 ml) werd toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven Na₂SO₄, vervolgens gefiltreerd en onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (eluerend met 35→40 % EtOAc in hexanen) en gaf de titelverbinding als een gele olie (254 mg; 0,6 mmol; 61,6 % opbrengst); MS (APCI) (M+H)⁺ 426. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,86 (s, 2H), 5,98 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

30

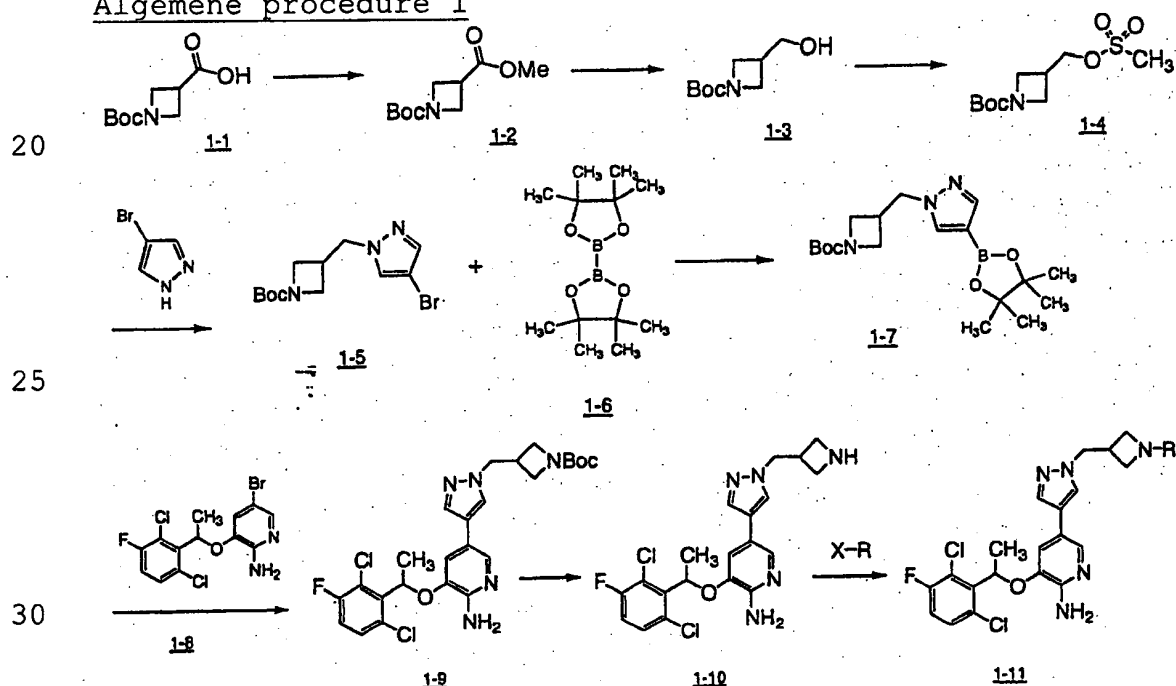
5-Broom-3-[(1R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine:



10

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2, uit (1S)-1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,41 (q, 1H), 1,74 (d, 3H); LCMS: 381 [M+1]; c-Met Ki: 0,796 μM.

Algemene procedure 1



1-(t-Butoxycarbonyl)azetidine-3-carbonzuur (1-1) (AXL016917, 1000 mg, 4,97 mmol) werd opgelost in MeOH (5 ml/tolueen (20 ml) en vervolgens afgekoeld tot 0°C. TMSCH-NN (trimethylsilyldiazomethaan) (7,45 mmol) werd vervolgens druppelsgewijs toegevoegd gedurende 15 minuten waarbij enig borrelen werd waargenomen. De kleur begon helder

en werd langzaam geel. De oplossing werd 10 minuten bij 0°C geroerd en vervolgens gedurende 30 minuten opgewarmd tot kamertemperatuur. De oplossing werd vervolgens geconcentreerd en opgepompt om toluen te verwijderen en leverde 1,055 g 1-tert-butyl-3-methylazetidine-1,3-carboxylaat (1-2) welke direct in de volgende stap werd gebruikt zonder te zijn gezuiverd (99 % ruwe opbrengst).

1-tert-Butyl-3-methylazetidine-1,3-dicarboxylaat (1055 mg, 4,90 mmol) werd opgelost in THF (17 ml) en vervolgens afgekoeld tot 0°C. MeOH (0,397 ml, 9,80 mmol) en LiBH₄ (14,7 mmol) werden achtereenvolgens toegevoegd. De reactie werd gedurende 3 uur verwarmd tot kamertemperatuur. Vervolgens werden 10 % waterige kaliumnatriumtartraattetrahydraat (Rochelle's zout) (30 ml) en EtOAc (30 ml) toegevoegd en de oplossing 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De organische laag werd afgescheiden en vervolgens gedroogd (Na₂SO₄) en geconcentreerd en leverde 674 mg t-butyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-1-carboxylaat (1-3) als een ruw product (heldere olie). Het product werd direct in de volgende stap zonder zuivering gebruikt.

t-Butyl-3-(hydroxymethyl)azetidine-1-carboxylaat (674 mg, 3,60 mmol) werd opgelost in CH₂Cl₂ (13 ml, 0,25 M) en vervolgens werden Et₃N (1,0 ml, 7,20 mmol), DMAP (44 mg, 0,360 mmol), en methaansulfonylchloride (0,31 ml, 3,96 mmol) achtereenvolgens bij 0°C toegevoegd waarbij de MsCl-toevoeging langzaam werd gedaan. De oplossing werd 1 uur verwarmd tot kamertemperatuur. Na 15 uur werd verzadigde waterige NaHCO₃ (50 ml) toegevoegd en vervolgens werd het product geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) en werden de gecombineerde organische extracten gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd (Na₂SO₄), geconcentreerd en gezuiverd met behulp van flashchromatografie (Biotage Horizon - 10 % EtOAc/hexanen-100 % EtOAc) en leverde 962 mg (1-4) als een olie (kwantitatief).

NaH (95 %, 96 mg, 3,99 mmol) werd in DMF (10 ml) onder N₂ bij kamertemperatuur gecombineerd. 4-Broompyrazool (533 mg, 3,63 mmol) werd vervolgens toegevoegd en het

mengsel bij kamertemperatuur geroerd. Na 30 minuten werd (1-4) toegevoegd en de oplossing verwarmd tot 95°C. Na 2 uur werd verzadigde waterige NH₄Cl (50 ml) toegevoegd en vervolgens EtOAc (50 ml). Het organische extract werd ge-
 5 droogd (Na₂SO₄) en geconcentreerd, en vervolgens door een korte laag silicagel gelopen met 50 % EtOAc/hexanen en leverde 846 mg ruw (1-5) dat direct in de volgende stap werd gebruikt (74 % ruwe opbrengst).

(1-5) (846 mg, 2,68 mmol), (1-6) (815 mg, 3,21 mmol),
 10 [1,1'-bis(difenylfosfino)-ferroceen)dichloorpalladium (108 mg, 0,133 mmol), en KOAc (893 mg, 9,10 mmol) werden gecombineerd in DMSO (10 ml, 10 minuten gespoeld met N₂) en vervolgens werd de oplossing verwarmd tot 80°C. Na 16 uur werd de oplossing gefiltreerd door Celite en vervolgens
 15 werd H₂O (50 ml) en EtOAc (50 ml) toegevoegd. De organische fase werd geëxtraheerd en gedroogd (Na₂SO₄), geconcentreerd, en vervolgens door een silicaprop gevoerd met 50 % EtOAc/hexaan. Het oplosmiddel werd geconcentreerd en leverde 1,22 g ruw (1-7), direct in de volgende stap ge-
 20 bruikt.

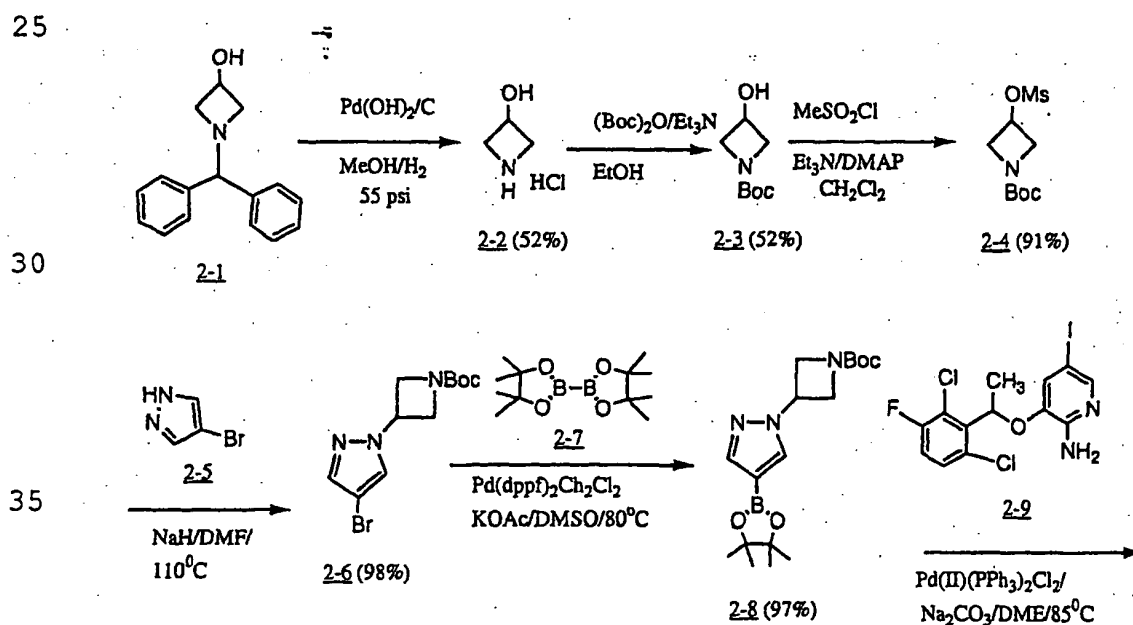
De boronester (1-7) (4144 mg, 11,4 mmol), (1-8) (2890 mg, 7,60 mmol), dichloor(trifenylfosfine)palladium(II) (534 mg, 0,760 mmol), DME (40 ml, ontgast gedurende 30 minuten met N₂), en 1 N Na₂CO₃ (40 ml, 30 minuten ontgast met
 25 N₂) werden gecombineerd en verwarmd tot 80°C. Na 16 uur werd de reactie afgekoeld tot kamertemperatuur en werd EtOAc (80 ml) toegevoegd. De oplossing werd gefiltreerd door Celite en vervolgens werd water (80 ml) toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd (Na₂SO₄), en
 30 geconcentreerd. Het product werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie en leverde 1486 mg (1-9) als een bruine vaste stof (36 %)

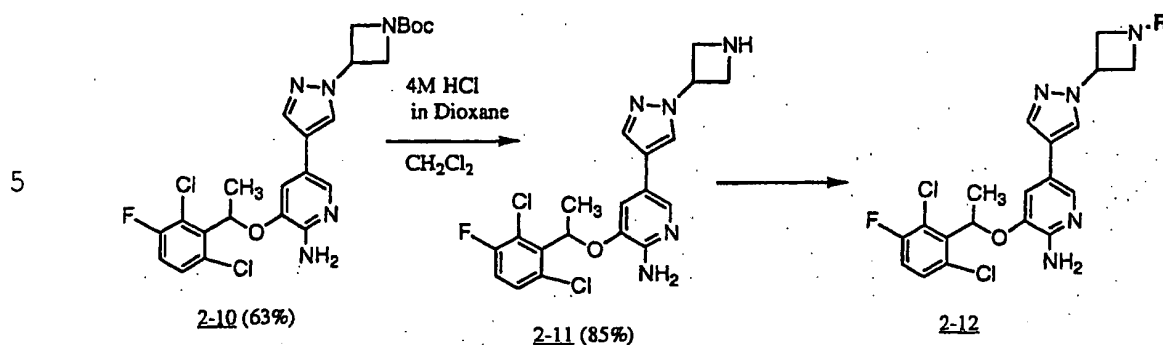
Er werd 1 gram DOWEX 50WX2-400 ionenwisselaarhars bereid door dit te wassen met H₂O (500 ml), 1:1 H₂O/MeOH, Me-
 35 OH (5 × 250 ml), CH₂Cl₂ (500 ml), en hexanen (500 ml). De DOWEX werd vervolgens 1 dag bij 40°C in een vacuümoven gedroogd. (1-9) werd opgelost in MeOH en vervolgens werd

DOWEX (588 mg, 1,096 mmol) toegevoegd. De oplossing werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd vervolgens gefiltreerd en de hars werd gewassen met MeOH (3 x 200 ml) en de wasvloeistof werd weggeworpen. De hars werd
 5 vervolgens gewassen met 3,5 M NH₃/MeOH en opgevangen. De oplossing werd vervolgens geconcentreerd en leverde 374 mg (1-10) als een gomachtige vaste stof (78 %).

Om verbindingen met formule (1-11) te vormen, kan de volgende illustrerende procedure worden gevolgd. Er wordt
 10 1 molequivalent (1-10) opgelost in DMF of CH₂Cl₂ en vervolgens wordt base (3 molequivalenten) en/of koppelingsreagens (1,5 molequivalenten) toegevoegd. Aan de oplossing wordt X-R (1,1 molequivalent) toegevoegd, waar X bijvoorbeeld Cl, Br, I, OMs, COCl, CO, COOH, etheen of carbonaat
 15 is en R een gewenste groep is zoals die getoond in de voorbeelden hierin of vergelijkbare groepen. De resulterende oplossing wordt 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. H₂O en EtOAc worden toegevoegd en de organische fase geëxtraheerd, gedroogd (Na₂SO₄), en geconcentreerd. Het ruwe
 20 product kan worden gezuiverd met behulp van preparatieve HPLC of andere algemeen in de techniek bekende methoden om het product (1-11) te leveren.

Algemene procedure 2





10 3-Azetidinol (2-2): Een reactiemengsel van N-benz-
 hydrylazetidin-3-ol HCl-zout (2,76 g, 10,0 mmol) met pal-
 ladiumhydroxide, 20 % Pd (droge basis) op C (400 mg) in 50
 ml MeOH werd gehydrogeneerd bij 55 psi gedurende 48 uur.
 Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een laag Celite
 15 en goed gewassen met MeOH. Het filtraat werd bij kamertem-
 peratuur onder vacuüm in een waterbad geconcentreerd. De
 rest werd behandeld met ether (3 × 30 ml) en het oplosmid-
 del wordt gedecanteerd. De vaste stof werd aan de lucht
 gedroogd en gaf 571 mg HCl-zoutproduct (2-2) als witte
 20 vaste stof (52 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 ppm 3,33 (s, 1H), 3,63-3,80 (m, 2H), 3,93-4,09 (m, 2H),
 4,40-4,58 (m, 1H), 6,18 (d, J = 6,32 Hz, 1H).

 3-Hydroxy-azetidine-1-carbonzuur-tert-butylester (3-3):
 Aan een koude (0°C) bad geroerde oplossing van verbin-
 ding (2-2) (570 mg, 5,20 mmol) in 10 ml EtOH werd Et₃N
 25 (1,8 ml, 13,0 mmol) en di-tert-butyl dicarbonaat (1,702 g,
 7,38 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel van helde-
 re oplossing werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur
 geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcen-
 treerd. De rest werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en 0,5
 30 N citroenzuuroplossing (30 ml; pekel 30 ml). De organische
 laag werd gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens onder vacuüm gecon-
 centreerd en gaf 899 mg (2-3) als heldere olie (52 %). ¹H
 NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,42 (s, 9H), 3,78 (dd,
 35 J = 9,47, 4,42 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 9,35, 6,57 Hz, 2H),
 4,49-4,63 (m, 1H).

3-Methaansulfonyloxy-azetidine-1-carbonzuur-tert-butylester (2-4): Aan een oplossing van verbinding (2-3) (466 mg, 2,69 mmol) met Et₃N (0,75 ml; 5,38 mmol) en 4-(dimethylamino)-pyridine (33 mg, 0,269 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ werd bij 0°C methaansulfonylchloride (0,25 ml, 3,23 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel van oplossing met bruine kleur werd bij 0°C tot kamertemperatuur gedurende de nacht geroerd. Het reactiemengsel werd geblust met NaHCO₃, vervolgens verdeeld tussen CH₂Cl₂ (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens gefiltreerd door een laag silicagel, geëluëerd met hexaan:EtOAc/1:1; het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en gaf 614 mg (2-4) als gele olie (91 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,43 (s, 9H), 3,05 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 10,36, 4,29 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 10,36, 6,82 Hz, 2H), 5,11-5,26 (m, 1H).

1-(3-Azetidine-1-carbonzuur-tert-butylester)-4-broompyrazool (2-6): Een microgolfbuis van 5 ml werd geladen met verbinding (2-4) (304 mg, 1,21 mmol); 4-broompyrazool (2-5, 178 mg, 1,21 mmol) en NaH 60 % in minerale olie (73 mg, 1,82 mmol) met 2 ml DMF. Het resulterende mengsel werd 30 minuten bij 110°C met microgolven behandeld. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (2 x 50 ml); pekkel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en leverde 360 mg (2-6) als gele olie (98 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36-1,43 (m, 9H), 4,08 (s, 2H), 4,18-4,31 (m, 2H), 5,12-5,22 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

tert-Butyl-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxoborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylaet (2-8): Een reactiemengsel van verbinding (2-6) (225 mg, 0,74 mmol) en bis(pinacolaat)diboor (2-7, 227 mg, 0,89 mmol) met KOAc (247 mg, 2,52 mmol) in 3 ml DMSO werd 15 minuten gespoeld met N₂, vervolgens werd PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂ (30 mg, 2,52 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd gedu-

rende de nacht onder N_2 bij $80^\circ C$ geroerd. Nadat dit afkoelde tot kamertemperatuur, werd het mengsel gefiltreerd door een laag Celite en goed gewassen met EtOAc. Het filtraat werd geëxtraheerd met H_2O (2×50 ml), pekkel (50 ml).

- 5 De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd vervolgens gefiltreerd door een laag silicagel, geëluëerd met hexaan:EtOAc/3:2. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en gaf 250 mg (2-8) als een heldere olie (97 % opbrengst). 1H NMR (400 MHz, chloroform- D) δ ppm 1,18-1,27 (m, 2H), 1,28-1,34 (m, 6H), 1,41-1,49 (m, 6H), 4,22-4,33 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 8,59$ Hz, 2H), 4,98-5,13 (m, 1H), 7,83 (s, 2H).

- tert-Butyl-3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidine-1-carboxylaat (2-10): Een reactiemengsel van verbinding (2-8) (459 mg, 1,31 mmol) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-joodpyridine-2-amine (2-9) (374 mg; 0,88 mmol) in 13 ml ethyleenglycoldimethylether, water-vrije (DME) werd gespoeld met N_2 gedurende 15 minuten, 15 vervolgens werd $Pd(II)PPh_3)_2Cl_2$ (46 mg, 0,07 mmol) toegevoegd en ging men nog eens 15 minuten voort met spoelen met N_2 . Nog een 1,0 N Na_2CO_3 -oplossing (3,9 ml; 3,9 mmol) werd toegevoegd na 15 minuten spoelen met N_2 . Het resulterende mengsel werd gedurende de nacht onder N_2 bij $85^\circ C$ geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een laag Celite en goed gewassen met MeOH. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing (2×50 ml); pekkel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van een Biotage-systeem (25 (M, 100 % CH_2Cl_2 ; 100 % CH_2Cl_2 tot 90 % CH_2Cl_2 met 10 % MeOH) om de gewenste fractie op te vangen om 421 mg (2-10) te leveren als een smeer met bruine kleur (92 % opbrengst). 1H NMR (400 MHz, chloroform- D) δ ppm 1,17-1,26 (m, 9H), 1,80-1,87 (m, 3H), 4,04-4,18 (m, 2H), 4,20-4,33 (m, 2H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 5,02 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,46$

Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H); LCMS berekend voor $C_{24}H_{26}Cl_2FN_5O_3$ (M+H) 523, gevonden 523.

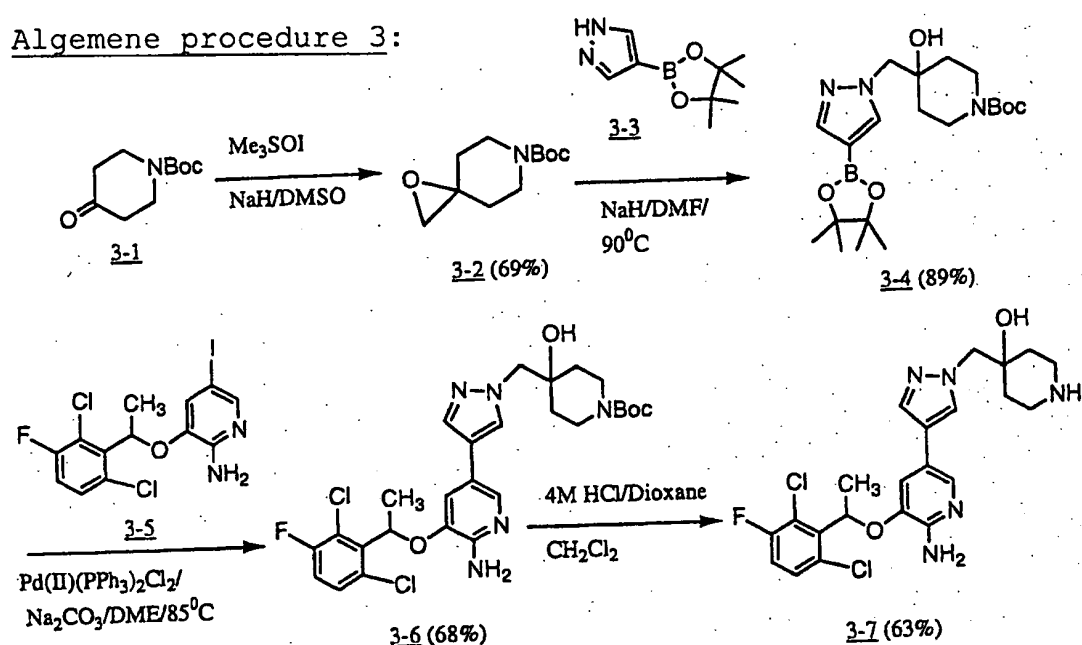
5 5-(1-Azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine (2-11): Een reactiemengsel van verbinding (2-10) (421 mg, 0,81 mmol) met 4,0 M HCl in dioxaan (2,0 ml; 8,1 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2 werd 2,0 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd be-
 10 handeld met EtOAc. De geprecipiteerde vaste stof werd afgefiltreerd en goed gewassen met EtOAc, hexaan, vervolgens onder vacuüm gedroogd en gaf 275 mg (2-11) als een zandkleurige vaste stof van het HCl-zout (81 % opbrengst). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,79-1,89 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 4,35 (s, 4H), 5,40 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,84$, 5,05 Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). LCMS berekend voor $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O$ (M+H) 423, gevonden 423.

20 Verbindingen met formule 2-12 kunnen worden bereid met behulp van de volgende illustrerende procedure: Aan een reactiemengsel van verbinding (2-11) (1,0 eq) met Et_3N (2,0 eq) in 2,0 ml DMF wordt bij kamertemperatuur alkylbromide (1,1 eq) toegevoegd. Het resulterende mengsel
 25 wordt gedurende de nacht bij kamertemperatuur onder N_2 geroerd. Het reactiemengsel wordt verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing (2×50 ml); pekkel (50 ml). De organische laag wordt gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest wordt gezuiverd met
 30 behulp van een Dionex-systeem (5 % tot 95 % MeCN: H_2O met 0,1 % HOAc-buffer) om de gewenste fractie op te vangen om (2-12) te leveren.

Alternatief kunnen verbinding met formule 2-12 worden bereid met behulp van de volgende illustrerende procedure:
 35 Aan een reactieoplossing van alkylamine (1,0 eq) met iPr_2EtN (diisopropylethylamine) (3,0 eq) in 2,0 ml DMF wordt HATU (1,5 eq) toegevoegd. Na 30 minuten roeren,

wordt verbinding (2-11) (1,0 eq) toegevoegd. Het resulterende mengsel wordt gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel wordt verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (2 × 50 ml) en pekkel (50 ml). De organische laag wordt gedroogd (Na₂SO₄) en onder vacuüm geconcentreerd. De rest wordt gezuiverd met behulp van een Dionex-systeem (5 % tot 95 % MeCN:H₂O met 0,1 % HOAc) om het gewenste product op te vangen om (2-12) te leveren.

Algemene procedure 3:



tert-Butyl-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octaan-6-carboxylaat (3-2): Een oplossing van dimethylsulfoxoniummethylide werd bereid onder N₂ uit NaH 60 % dispersie in minerale olie (440 mg; 11,0 mmol) en trimethylsulfoxoniumjodide (2,421 g; 11,0 mmol) in 5 ml watervrije DMSO. Een andere oplossing van 1-Boc-4-oxo-1-piperidinecarboxylaat (3-1, 1,993 g; 10,0 mmol) in 5 ml DMSO werd druppelsgewijs toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 6 uur bij 55°C geroerd. Het afgekoelde reactiemengsel werd in ijs-H₂O gegoten en geëxtraheerd met EtOAc (2 × 200 ml). De gecombineerde organische lagen werden gewassen met H₂O (50 ml); pekkel (50 ml) en vervolgens gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en gaven 1,4791 g (3-2) als een gele olie

(69 % opbrengst). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,37-1,52 (m, 11H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,35-3,49 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H).

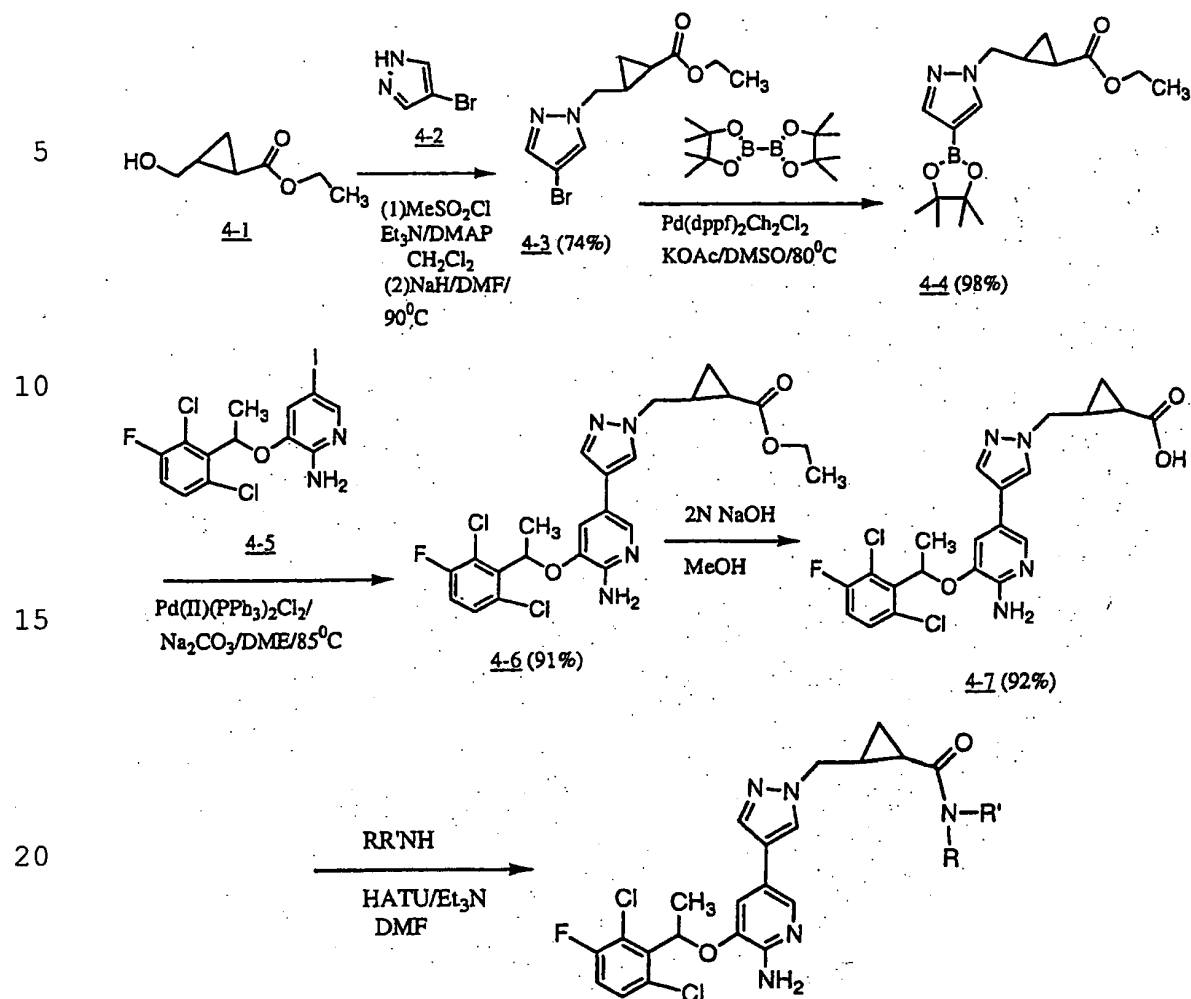
tert-Butyl-4-hydroxy-4-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)piperidine-1-carboxylaat (3-4): Een reactiemengsel van verbinding (3-2) (214 mg; 1,0 mmol) en 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazool (3-3, 194 mg; 1,0 mmol) met NaH 60 % dispersie in minerale olie (60 mg; 1,5 mmol) in 3 ml DMF werd 3 uur bij 90°C geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO_3 -oplossing (50 ml) en pekel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4) en onder vacuüm geconcentreerd en gaf 361 mg (3-4) als een geel smeer (89 % opbrengst). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,21-1,34 (m, 12H), 1,39-1,50 (m, 9H), 1,56-1,78 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 3,72-3,91 (m, $J = 32,34$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). LCMS berekend voor $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BN}_3\text{O}_5$ (M+H) 408, gevonden 408. HPLC zuiverheid 85 %.

tert-Butyl-4-[(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylaat (3-6): Een reactiemengsel van verbinding (3-4) (361 mg, 0,89 mmol) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-joodpyridine-2-amine (3-5) (378 mg; 0,89 mmol) in 9,0 ml ethyleenglycoldimethylether, watervrij (DME) werd 15 minuten gespoeld met N_2 , vervolgens werd $\text{Pd(II)(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (32 mg, 0,05 mmol) toegevoegd en ging men nog eens 15 minuten door met spoelen met N_2 . Nog een 1,0 N Na_2CO_3 -oplossing (3,9 ml; 3,9 mmol) werd toegevoegd na 15 minuten spoelen met N_2 . Het resulterende mengsel werd gedurende de nacht onder N_2 bij 85°C geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een laag Celite en goed gewassen met MeOH. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO_3 -oplossing (2 x 50 ml); pekel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp

van Dionex-systeem (25 % tot 95 % MeCN:H₂O met 0,1 % HOAc-buffer) om de gewenste fractie op te vangen op 147 mg (3-6) te leveren als een witte vaste stof (28 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34-1,39 (m, 9H), 1,70-
 5 1,77 (m, 2H), 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 3,06 (d, J = 12,63 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,08 (d, J = 6,82 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,78 (s,
 10 1H). LCMS C₂₇H₃₂Cl₂FN₅O₄ (M+H) 581, gevonden 581. HPLC zuiverheid 87 %.

4-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]piperidin-4-ol (3-7): Een reactiemengsel van verbinding (3-6) (145 mg;
 15 0,25 mmol) met 4,0 M HCl in dioxaan (2,0 ml; 8,1 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂) werd 2,0 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van een Dionex-systeem (5 % tot 95 % MeCN:H₂O met 0,1 % HOAc-buffer) om de gewenste fractie op te vangen om 76 mg (3-7) te leveren als een geel
 20 smeer (83 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41-1,55 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,14-6,27 (m, J = 6,57 Hz, 1H), 7,05
 25 (s, 1H), 7,40-7,49 (m, J = 8,72, 8,72 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, J = 9,09, 4,80 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). LCMS C₂₂H₂₄Cl₂FN₅O₂ (M+H) 481, gevonden 481. HPLC zuiverheid 98 %. Analyse (C₂₂H₂₄Cl₂FN₅O₂×2,2HOAc×2,3H₂O) C, H, N.

Algemene procedure 4:



Ethyl-2-[(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylaat (4-3): Aan een reactieoplossing van ethyl-2-(hydroxymethyl)cyclopropanecarboxylaat (4-1) (577 mg; 4,0 mmol) met Et₃N (1,1 ml; 8,0 mmol) en DMAP (49 mg; 0,4 mmol) in 12 ml CH₂Cl₂ werd bij 0°C methaansulfonylchloride (0,4 ml; 4,8 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel van een suspensie met bruine kleur werd bij 0°C tot kamertemperatuur onder N₂ gedurende de nacht geroerd. Het reactiemengsel werd geblost met NaHCO₃, vervolgens verdeeld tussen CH₂Cl₂ (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (50 ml); pekkel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens gefiltreerd door een laag silica, geëluëerd met hexaan:EtOAc/1:1. Het filtraat werd onder vacuum geconcentreerd en gaf 880 mg ethyl-2-[(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylaat (4-3) (74% opbrengst).

4-4 (98%)

4-6 (91%)

4-7 (92%)

nyl)oxy)methyl}cyclopropaancarboxylaats als een gele olie (99 % opbrengst). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 0,91-1,02 (m, 1H), 1,26 (q, $J = 6,99$ Hz, 3H), 1,29-1,36 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,99-4,24 (m, 4H).

Een reactiemengsel van ethyl-2-((methylsulfonyl)oxy)methyl}cyclopropaancarboxylaats (880 mg; 4,0 mmol), 4-broompyrazool (4-2, 588 mg, 4,0 mmol) en NaH 60 % in minerale olie (240 mg, 6,0 mmol) met 3,0 ml DMF werd gevormd. Het reactiemengsel werd 4 uur onder N_2 bij 90°C geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO_3 -oplossing (2×50 ml); pekels (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en leverde 812 mg 4-3 als een gele olie (74 %). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 0,85 (dd, $J = 7,96, 3,16$ Hz, 1H), 0,88-0,98 (m, 1H), 1,18-1,29 (m, 3H), 1,56-1,71 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 3,79$ Hz, 2H). LCMS berekend voor $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($M+H$) 274, gevonden 274. HPLC zuiverheid 95 %.

Ethyl-2-([4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl}cyclopropylcarboxylaats (4-4): Een reactiemengsel van verbinding (4-3) (812 mg, 2,97 mmol) en bis(pinacolaat)diboor (906 mg, 3,57 mmol) met KOAc (991 mg, 10,10 mmol) in 10,0 DMSO werd 15 minuten gespoeld met N_2 , vervolgens werd $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (122 mg, 0,15 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd gedurende de nacht onder N_2 bij 80°C geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel gefiltreerd door een laag Celite en goed gewassen met EtOAc. Het filtraat werd geëxtraheerd met H_2O (2×50 ml), pekels (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd vervolgens gefiltreerd door een laag silicagel, en geëluëerd met hexaan:EtOAc/3:1. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en gaf 945 mg (4-4) als een gele olie (98 % opbrengst). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 0,85 (dd, $J = 7,83, 3,03$ Hz, 1H), 0,90-

0,96 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 3H), 1,29-1,34 (m, 12H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, J = 14,27, 6,44 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).

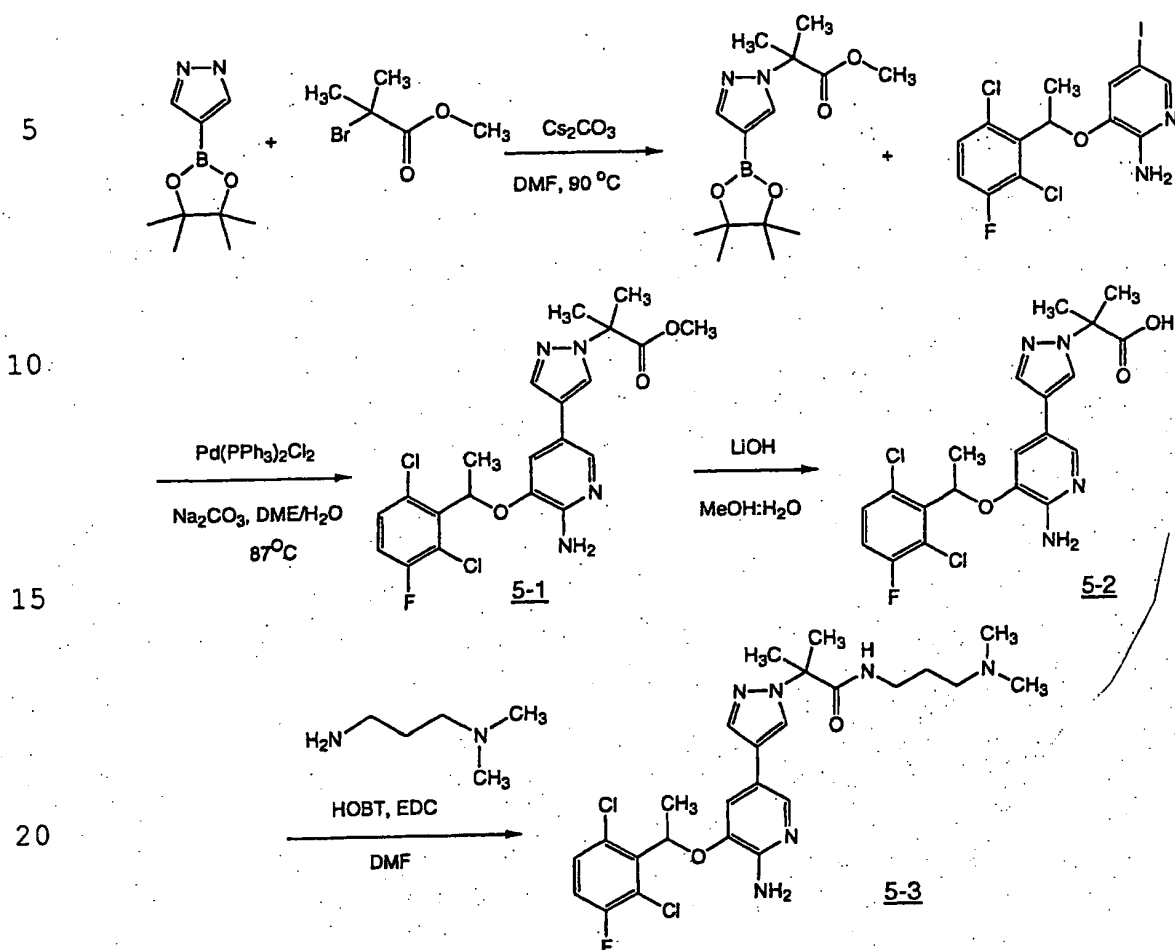
- 5 Ethyl-2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]cyclopropaan-carboxylaat (4-6): Een reactiemengsel van verbinding (4-4) (643 mg; 2,01 mmol) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-joodpyridine-2-amine (4-5) (572 mg; 10 1,34 mmol) in 20,0 ml ethyleenglycoldimethylether, water-vrij (DME) werd 15 minuten met N₂ gespoeld, vervolgens werd Pd(II)(PPh₃)₂Cl₂ (71 mg, 0,1 mmol) toegevoegd en ging men nog eens 15 minuten voort met spoelen met N₂. Nog een 1,0 N Na₂CO₃-oplossing (6,0 ml; 6,0 mmol) werd toegevoegd 15 na 15 minuten spoelen met N₂. Het resulterende mengsel werd gedurende de nacht onder N₂ bij 85°C geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een laag Celite en goed gewassen met MeOH. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en 20 verzadigde NaHCO₃-oplossing (2 × 50 ml); pekel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄), vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van een Biotage-systeem (25 M CH₂Cl₂ 100 %; CH₂Cl₂ 100 % tot 90 % CH₂Cl₂:10 % MeOH) om de gewenste fractie op te 25 vangen om 600 mg (4-6) te leveren als een smeer met bruine kleur (91 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96-1,10 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 6,08 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,43 (t, 30 J = 8,72 Hz, 1H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H). LCMS berekend voor C₂₃H₂₃Cl₂FN₄O₃ (M+H) 494, gevonden 494. HPLC zuiverheid 95 %.

- 2-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]cyclopropaan-carbonzuur (4-7): Aan een reactieoplossing van verbinding (4-6) (377 mg, 0,76 mmol) in 5,0 ml MeOH werd bij kamertemperatuur onder N₂ nog een oplossing van 2,0 N NaOH (2)

(1,5 ml, 3,04 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 3 uur bij 80°C geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd om het meeste van de MeOH te verwijderen en aangezuurd met 2 M HCl tot pH 4,0. Het mengsel
 5 werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (2 × 200 ml); de organische lagen werden gewassen met pekkel (50 ml), en gedroogd (Na₂SO₄) en onder vacuüm geconcentreerd en gaven 324 mg (4-7) als een gele vaste stof. (92 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92-1,04 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 2H),
 10 1,76-1,90 (m, 3H), 3,98-4,18 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 6,89-7,02 (m, 1H), 7,29-7,52 (m, 2H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). LCMS berekend voor C₂₁H₁₉Cl₂FN₄O₃ (M-H) 463, gevonden 463. HPLC zuiverheid 87 %.

15 2-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-N-methyl-cyclopropaan-carboxamide (4-8) (R = Me, R' = H): Aan een reactieoplossing van (4-7) (1,0 eq) met iPr₂EtN (2,0 eq) in 1,0 ml DMF werd HATU (1,5 eq) toegevoegd. Na 30 minuten
 20 roeren werd alkylamine (1,1 eq) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd verdeeld tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (2 × 50 ml) en pekkel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄) en
 25 onder vacuüm geconcentreerd. Het monster werd basisch gemaakt door verdelen tussen EtOAc (200 ml) en verzadigde NaHCO₃-oplossing (50 ml) en pekkel (50 ml). De organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄) en onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd behandeld met 1,0 ml H₂O en gelyofiliseerd en
 30 leverde (4-8).

Algemene procedure 5:



Aan een oplossing van 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,2,3]-
 25 dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazool (5 g, 25,77 mmol) en 2-
 broom-2-methylpropionzuurmethylester (12,6 g, 27,06 mmol)
 in DMF (85 ml) werd Cs_2CO_3 (12,6 g, 38,65 mmol) toegevoegd.
 Het reactiemengsel werd gedurende de nacht in een oliebad
 verwarmd tot 90°C . De reactieoplossing werd afgekoeld tot
 30 kamertemperatuur, en verdeeld tussen water en ethylace-
 taat. De gecombineerde ethylacetaatoplossing werd 5 maal
 gewassen met water, gedroogd boven Na_2SO_4 , en geconcen-
 treerd en gaf het product 2-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetra-
 methyl-[1,2,3]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]propionzuur-
 35 methylester (4,776 g, 63 % opbrengst).

Aan een oplossing van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-
 fenyl)-ethoxy]-5-jood-pyridin-2-ylamine (6,363 g, 14,901

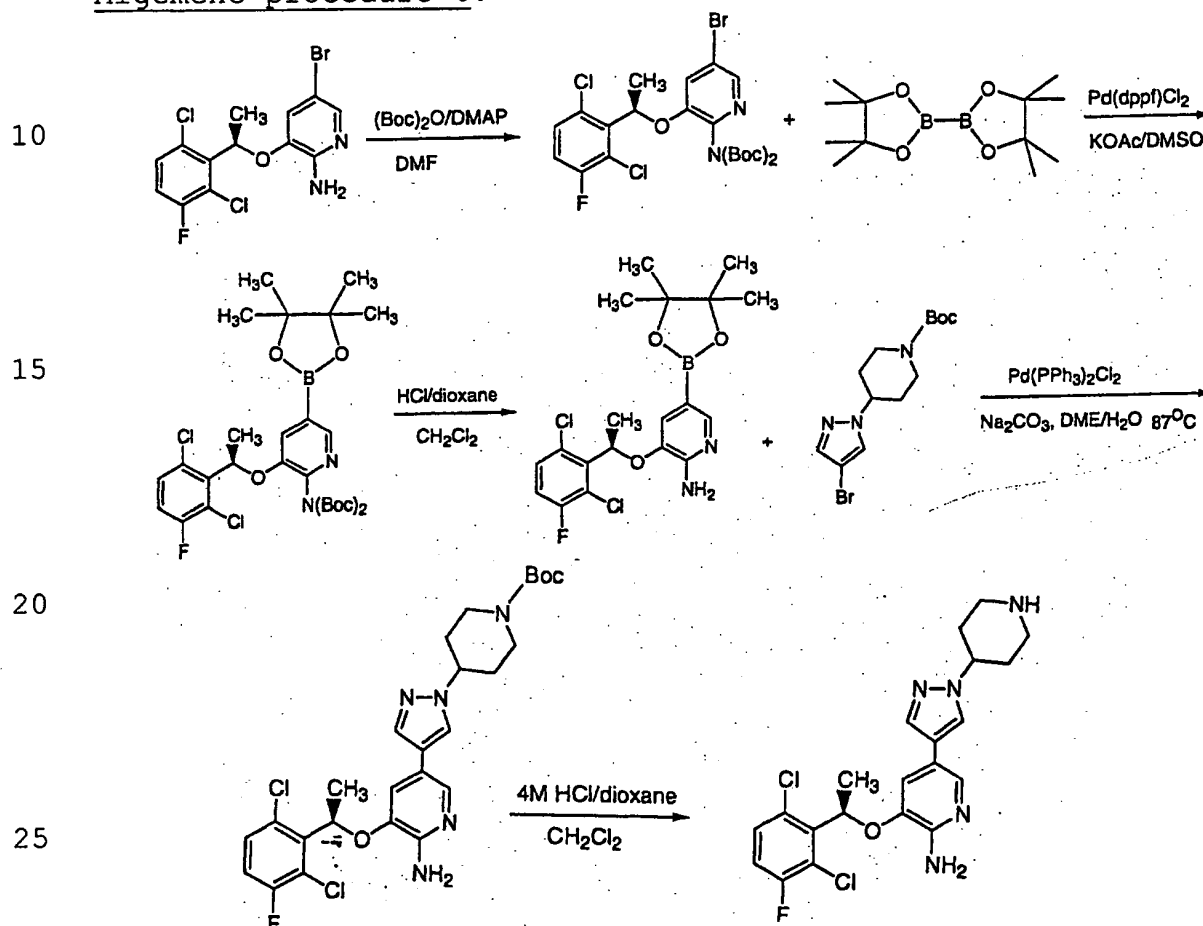
mmol) en 2-methyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,2,3]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]propionzuurmethylester (4,6 g, 15,64 mmol) in DME (27 ml) werd een oplossing van CsF (6,79 g, 44,7 mmol) in water (9,3 ml) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 3 maal ontgast met N₂. Pd(dppf)CH₂Cl₂ werd toegevoegd en het reactiemengsel werd 3 maal ontgast met N₂. De reactie werd verwarmd tot 120°C in de microgolf (vervolgens werd Pd toegevoegd met tussenpozen van 30 minuten tot de reactie volledig was). Water werd toegevoegd en de reactie werd geëxtraheerd met EtOAc, gedroogd boven Na₂SO₄, en geconcentreerd en gaf 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuurmethylester. Het ruwe product werd gezuiverd met behulp van een silicagelkolomchromatografie met een gradiënt van 25 %-50 % EtOAc/hexanen en verschaftte 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuurmethylester (1,46 g, 21 % opbrengst) met een R_f 0,11 (50 % EtOAc/hexanen).

Aan een oplossing van de methylester (2,92 g, 6,25 mmol) in MeOH (31 ml) werd een oplossing van LiOH (450 mg, 18,76 mmol) in water (6,25 ml) toegevoegd. De reactie werd verwarmd tot 60°C totdat LCMS volledige hydrolyse toonde (ongeveer 45 minuten). De MeOH werd onder vacuüm verwijderd en MeOH (2,5 ml) en water (1 ml) werd toegevoegd. De pH werd bijgesteld tot pH 5 met 1 N HCl, waarin het product uitprecipiteerde. Het 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuurproduct werd verkregen na filtratie (2,825 g, kwant.).

Aan een oplossing van 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuur (1,00 g, 2,20 mmol) in DMF (5,5 ml) werd HOBt (300 mg, 2,20 mmol), EDC (633 mg, 3,30 mmol) en N,N-dimethyl-propaan-1,3-diamine (225 mg, 2,20 mmol) toegevoegd. De reactie werd bij kamertemperatuur gedurende de nacht geroerd. De reactie werd vervolgens gezuiverd met

behulp van omgekeerde fase C-18 preparatieve HPLC eluerend met acetonitril/water met 0,1 % azijnzuur en leverde 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-isobutyramide (170 mg, 14 % opbrengst).

Algemene procedure 6:



Aan een oplossing van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine (12,83 g, 33,76 mmol) in watervrije DMF (100 ml) werd di-tert-butyl-dicarbonaat (21,25 g, 97,35 mmol) en 4-dimethylamino-pyridine (0,793 g, 6,49 mmol) toegevoegd. De reactie werd 18 uur onder stikstof bij omgevingstemperatuur geroerd. Aan het mengsel werd verzadigde NaHCO_3 -oplossing (300 ml) toegevoegd, en dit werd geëxtraheerd met EtOAc (3 x 250 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met water (5 x 100 ml), verzadigde NaHCO_3 , en pekkel, vervolgens ge-

droogd boven Na_2SO_4 . Na filtratie, verdampen en drogen onder hoogvacuüm, werd di-boc beschermd 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine verkregen als een gebroken-witte schuimachtige vaste stof
 5 (19,59 g, 100 % opbrengst). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,25 (q, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

Aan een oplossing van het di-boc beschermde 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine (19,58 g, 33,76 mmol) in DMSO (68 ml) werd kaliumacetaat (11,26 g, 114,78 mmol) en bis(pinacolato)diboor (10,29 g, 40,51 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd ontgast en driemaal met stikstof geladen, vervolgens werd
 10 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,38 g, 1,69 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd ontgast en driemaal met stikstof geladen, en vervolgens 12 uur onder stikstof in een oliebad bij 80°C geroerd. De reactie werd afgekoeld tot omgevings-temperatuur, verdund met ethylacetaat (100 ml), en gefiltreerd door een laag Celite welke werd gewassen met
 20 ethylacetaat. De gecombineerde ethylacetaatoplossing (700 ml) werd gewassen met water (5×100 ml), pekkel (100 ml), en gedroogd boven Na_2SO_4 . Na filtratie en concentratie werd de rest gezuiverd over een silicagelkolom eluerend met EtOAc /hexaan (0 %-50 %) en verschaft di-boc beschermd 3-
 25 [(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine als een schuimachtige vaste stof (20,59 g, 97 % opbrengst). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,20 (q, 1H), 1,73
 30 (d, 3H), 1,50-1,13 (m, 30H).

Aan een oplossing van di-boc beschermd 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine (20,34 g, 32,42 mmol) in CH_2Cl_2 (80 ml) werd een oplossing van droge
 35 HCl in dioxaan (4 N, 40,5 ml, 162 mmol) toegevoegd. De reactieoplossing werd 12 uur onder stikstof in een oliebad bij 40°C geroerd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot

omgevingstemperatuur, verdund met EtOAc (400 ml), vervolgens voorzichtig maar snel gewassen met verzadigde NaHCO₃ totdat de waterlaag basisch was (pH > 8). De organische laag werd gewassen met pekkel, en gedroogd boven Na₂SO₄. Na
 5 filtratie, droogdampen, en drogen onder hoogvacuüm, werd 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine verkregen als een gebroken-witte schuimachtige vaste stof (13,48 g, 97 % opbrengst). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,01
 10 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,12 (q, 1H), 5,08 (bs, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

Aan een geroerde oplossing van 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine (4,2711 g,
 15 10,00 mmol) en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (zie procedure 11) (3,9628 g, 12,0 mmol) in DME (40 ml) werd een oplossing van Na₂CO₃ (3,1787 g, 30,0 mmol) in water (10 ml) toegevoegd. De oplossing werd ontgast en driemaal met waterstof geladen.
 20 Aan de oplossing werd Pd(PPh₃)₂Cl₂ (351 mg, 0,50 mmol) toegevoegd. De reactieoplossing werd ontgast en driemaal geladen met stikstof. De reactieoplossing werd ongeveer 16 uur in een oliebad bij 87°C geroerd (of tot consumptie van
 25 de boraanpinacolester), afgekoeld tot omgevingstemperatuur en verdund met EtOAc (200 ml). Het reactiemengsel werd gefiltreerd door een laag Celite en gewassen met EtOAc. De EtOAc-oplossing werd gewassen met pekkel, gedroogd boven Na₂SO₄, en geconcentreerd. Het ruwe product werd gezuiverd
 30 over een silicagelkolom eluerend met EtOAc/hexaansysteem (0 % EtOAc tot 100 EtOAc) en leverde 4-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (3,4167 g, 65 % opbrengst, ~95 % zuiverheid) met een R_f van 0,15
 35 (50 % EtOAc/hexanen). MS m/e 550 (M+1)⁺.

Aan een oplossing van 4-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-

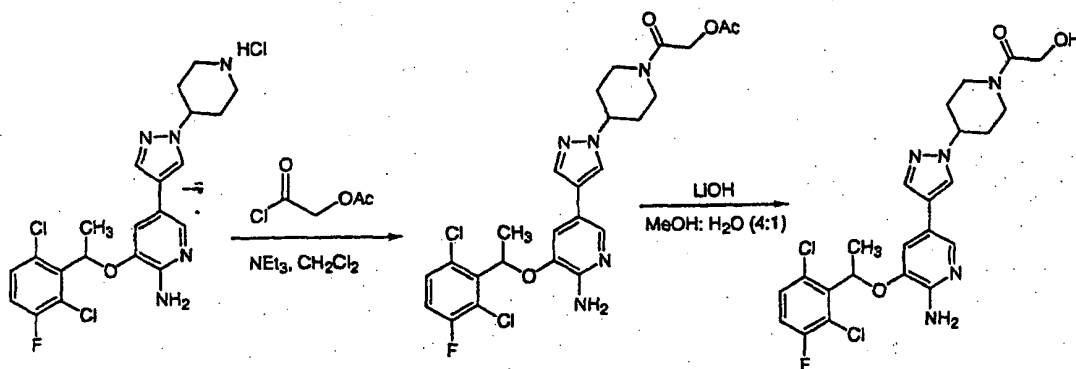
yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (566,7 mg, 1,03 mmol) in methanol (5 ml) of dichloormethaan (30 ml) werd 4 N HCl/dioxaan (15 ml) toegevoegd. De oplossing werd ongeveer 1 uur gerperd of totdat de ontscherming volledig was. De oplosmiddelen werden verdampt en de rest werd opgelost in methanol en gezuiverd op een omgekeerde fase C-18 preparatieve HPLC eluerend met acetonitril/water met 0,1 % azijnzuur van 5 % tot 30 % met een lineaire gradient. Na lyofiliseren werd 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamineacetaat verkregen als een witte vaste stof (410 mg, 78 % opbrengst, 100 % HPLC zuiverheid, 96,4 % ee). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,84. (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,02 (q, 1H), 5,57 (bs, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,70 (m, 2H). MS m/e 450 (M+1) $^+$.

Algemene procedure 7:

20

25

30



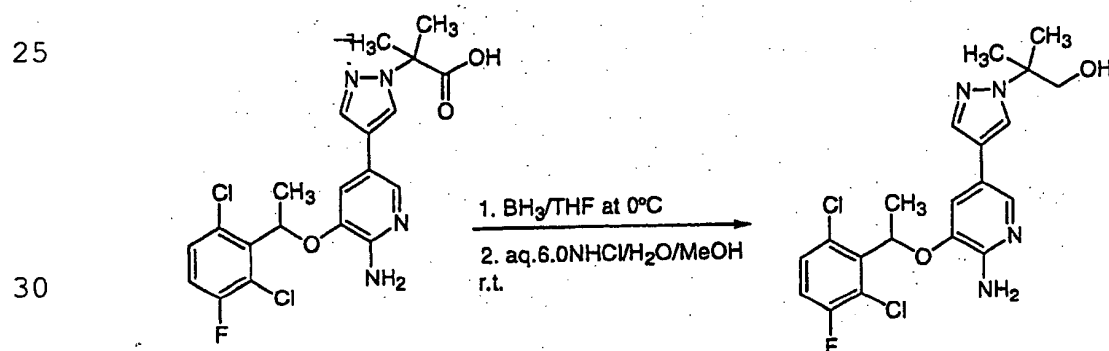
Aan een suspensie van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine als het HCl-zout (procedure 6) (150 mg, 0,288 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) werd NEt_3 (0,121 ml, 0,863 mmol) toegevoegd en deze werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd afgekoeld tot 0°C en azijnzuurchloorcarbonylmethylester werd toegevoegd en 1 uur bij

10298097

kamertemperatuur geroerd. De reactie werd gevolgd met behulp van LC-MS en na volledige omzetting naar het gewenste product, werd water (2 ml) toegevoegd. De reactie werd ge-
 5 extraheerd met EtOAc (4 x 10 ml), gedroogd boven Na₂SO₄, en geconcentreerd en gaf een kwantitatieve opbrengst van azijnzuur-2-[4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester (164 mg, kwant).

Aan een oplossing van azijnzuur-2-[4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-
 10 [1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester (164 mg, 0,298 mmol) in MeOH (4 ml) werd LiOH (7 mg, 0,298 mmol) opgelost in 1 ml water toegevoegd. De reactie werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd waarbij LC-MS volledige
 15 omzetting toonde naar het 1-[4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon. Het product werd gezuiverd op een omgekeerde fase C-18 preparatieve HPLC eluerend met acetonitril/water met 0,1 % azijnzuur van 10
 20 % tot 40 %.

Algemene procedure 8:

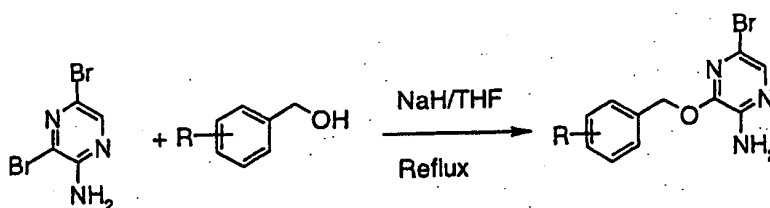


Een kolf van 100 ml met een roerstaaf werd gedroogd
 35 in een oven en afgekoeld in een droge stikstofatmosfeer. De kolf werd uitgerust met een rubber injectiespuitkap. De kolf werd ondergedompeld in een ijs-waterbad onder stik-

stof, en 1,6 ml (1,6 mmol) 1,0 M boraanoplossing in THF werd ingebracht. Vervolgens werd 2-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuur (procedure 5) (0,1 g, 0,221 mmol) in watervrije THF (1,0 ml) ingebracht. Het resulterende mengsel werd 5 uur onder stikstof bij omgevingstemperatuur geroerd, en 6 N HCl (1,1 ml) werd langzaam toegevoegd, en vervolgens werden H₂O (1,1 ml) en MeOH (7,4 ml) ingebracht. Het reactiemengsel werd continu gedurende de nacht geroerd. De meeste oplosmiddelen werden onder vacuüm verdamp, en vervolgens werd een 1 N NaOH-oplossing toegepast om pH tot 11 bij te stellen. Water werd toegevoegd, en de oplossing werd geëxtraheerd met EtOAc (3 x 30 ml) en gedroogd boven Na₂SO₄. Na filtratie en concentratie werd het ruwe product gezuiverd met een omgekeerde fase preparatieve HPLC eluerend met acetonitril/water dat 0,1 % azijnzuur bevatte van 10 % tot 60 %. Na lyofilisatie van de zuivere fracties werd 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propan-1-olacetaat verkregen als een witte vaste stof (21 mg, 22 % opbrengst).

Algemene procedure 9

25



30

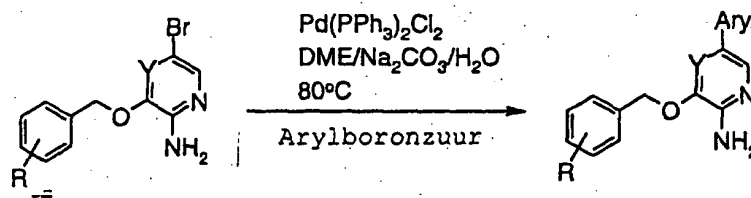
Aan een met ijs gekoelde oplossing van gesubstitueerde benzylalcohol (1,0 molequivalent) en watervrije tetrahydrofuran (0,14 M) wordt natriumhydride (1,0 molequivalent) langzaam onder stikstofatmosfeer toegevoegd. Na 30 minuten roeren wordt 3,5-dibroompyrazin-2-ylamine (1,0 mo-

lequivalent) in tetrahydrofuran (0,56 M via een toevoeg-
 trechter met een snelle druppelsgewijze snelheid toege-
 voegd. Als de toevoeging eenmaal volledig is, wordt het
 ijsbad verwijderd en de reactie onder terugvloei-
 5 onder stikstof gekookt en gevolgd met behulp van omgekeer-
 de fase HPLC. Na 18 uur toont HPLC in het algemeen dat het
 grootste gedeelte van het uitgangs 3,5-dibroompyrazin-2-
 ylamine is geconsumeerd en laat men de reactie afkoelen
 tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel wordt geconcen-
 10 treerd, verdund met ethylacetaat, en gewassen met pek-
 el. De organische laag wordt gedroogd boven watervrij magnesi-
 umsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Het ruwe product
 wordt gezuiverd met behulp van een silicagel eluerend met
 1:1 ethylacetaat/dichloormethaan en levert het 5-broom-3-
 15 (gesubstitueerd-benzyloxy)-pyrazin-2-ylamine als een witte
 vaste stof in 60-90 % opbrengst.

Algemene procedure 10

20

25



Y: CH of N

Een mengsel van 5-broom-3-(gesubstitueerd-benzyloxy)-
 30 pyridin-2-ylamine of 5-broom-3-(gesubstitueerd-benzyloxy)-
 pyrazin-2-ylamine (1 molequivalent), gesubstitueerd 4-
 pyrazolylboronzuur of ester (1,2 molequivalent), bis(tri-
 fenylfosfinepalladium(II)chloride (0,03 molequivalent) en
 natriumcarbonaat (3,0 molequivalent) in ethyleenglycoldi-
 35 methylether en water (4:1, 0,2 M) wordt ontgast en drie-
 maal geladen met stikstof, en vervolgens gedurende de
 nacht onder stikstof verwarmd tot koken onder terugvloei-

koeling. De reactie wordt afgekoeld tot omgevingstemperatuur en verdund met ethylacetaat. Het mengsel wordt gewassen met water, pekkel, gedroogd boven Na_2SO_4 , en gezuiverd over een silicagelkolom en levert 5-(gesubstitueerd-pyrazol-4-yl)-3-(gesubstitueerd-benzyloxy)-pyridin-2-ylamine, of 5-(gesubstitueerd-pyrazol-4-yl)-3-(gesubstitueerd-benzyloxy)-pyrazin-2-ylamine.

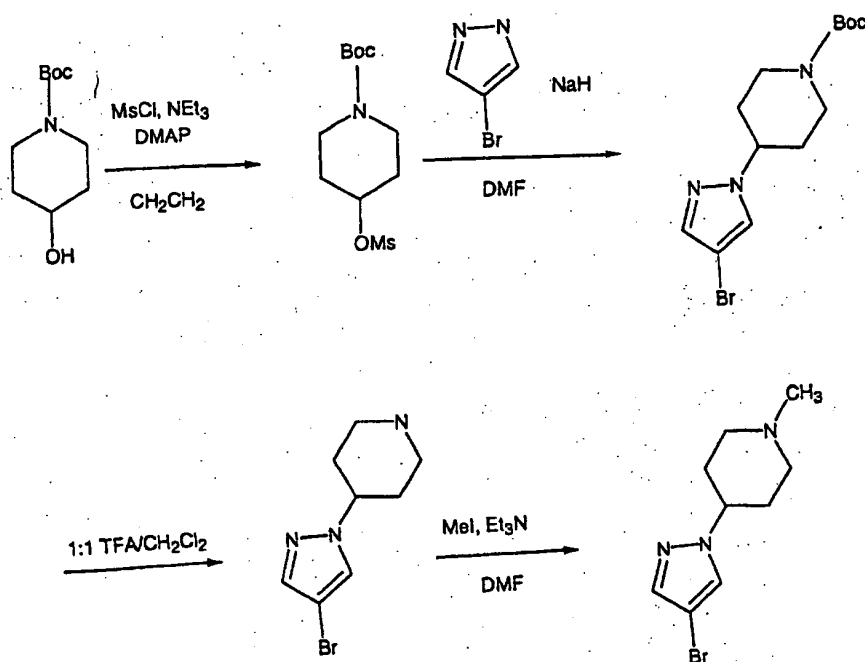
Algemene procedure 11:

10

15

20

25



30

35

Aan een geroerde oplossing van 4-hydroxy-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (7,92 g, 39,45 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml), afgekoeld tot 0°C , werd langzaam NEt_3 (5,54 ml, 39,45 mmol) toegevoegd, gevolgd door methaansulfonylchloride (3,06 ml, 39,45 mmol) en DMAP (48 mg, 0,39 mmol). Het mengsel werd gedurende de nacht geroerd bij kamertemperatuur. Aan het mengsel werd water (30 ml) toegevoegd. Extractie met CH_2Cl_2 (3×30 ml) gevolgd door drogen (Na_2SO_4) en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester als een witte vaste stof (11,00 g, > 99 % opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,89 (m, 1H), 3,69 (m,

2H), 3,31 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Aan een geroerde oplossing van 4-broom-pyrazool (10,44 g, 71,03 mmol) in watervrije DMF (96 ml), afgekoeld tot 0°C, werd langzaam NaH (60 % minerale olie) (3,13 g, 78,133 mmol) toegevoegd. De oplossing werd 1 uur bij 0°C geroerd. 4-Methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (19,82 g, 71,03 mmol) werd langzaam toegevoegd en de reactie werd verwarmd tot 100°C gedurende de nacht of tot consumptie van het pyrazool volgens NMR. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en water werd toegevoegd (20 ml) gevolgd door extractie met EtOAc. De gecombineerde extracten werden gewassen met verzadigde waterige NaCl (4 x 20 ml), gedroogd met Na₂SO₄, en geconcentreerd en leverde 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester als een oranje olie. De olie werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie eluerend met 10 % EtOAc/hexanen tot 25 % EtOAc/hexanen en verschaftte 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester als een witte vaste stof (10,55 g, 45 % opbrengst) met een R_f = 0,4 (25 % EtOAc/hexanen, met behulp van jodium als de kleuring). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,43 (s, 1H), 4,23 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Aan een oplossing van 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (500 mg, 1,515 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) werd TFA (3 ml) toegevoegd. De reactie werd bij kamertemperatuur geroerd totdat LCMS voltooiing van de reactie aangaf. De oplosmiddelen werden onder vacuüm verwijderd, en de rest werd opgelost in MeOH (15 ml). De pH van de oplossing werd bijgesteld tot 9 met hydroxidehars en leverde 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine.

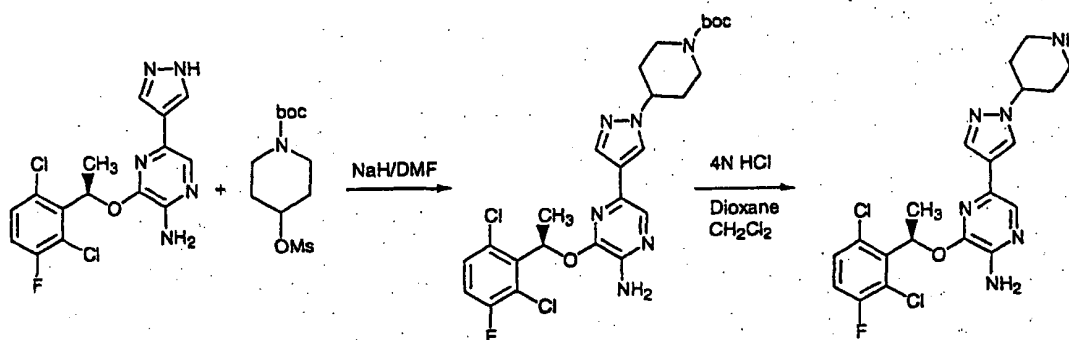
Aan een oplossing van 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine (375 mg, 1,63 mmol) in DMF (3,26 ml) werd NEt₃ (230 µl, 1,63 mmol) toegevoegd en dit werd 5 minuten geroerd. Methyljodide (MeI) (1,63 ml, 1 M MeI in DMF, vers gemaakt)

werd toegevoegd en de reactie werd bij kamertemperatuur gedurende de nacht geroerd. Water werd toegevoegd en de oplossing werd geëxtraheerd met EtOAc (4 x 10 ml). De organische oplossing werd gewassen met pekkel, gedroogd met Na₂SO₄, geconcentreerd, en onder vacuüm gedroogd en leverde 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-methyl-piperidine (251 mg, 63 % opbrengst).

Algemene procedure 12:

10

15



20

25

30

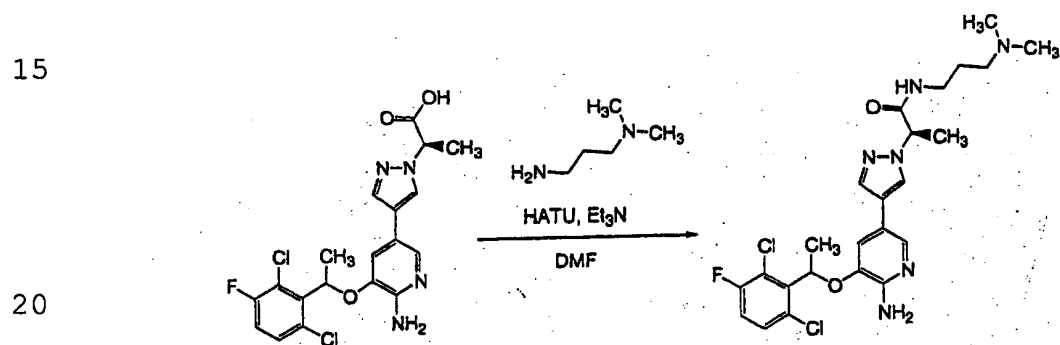
35

Aan een oplossing van 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrazin-2-ylamine (295 mg, 0,80 mmol) in watervrije DMF (4 ml) werd NaH (60 % in minerale olie, 30,7 mg, 0,80 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd 0,5 uur onder stikstof bij omgevingstemperatuur geroerd, en vervolgens werd 4-methaansulfonyloxy-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (223,5 mg, 0,80 mmol) ingebracht. Het reactiemengsel werd onder stikstof 0,5 uur in een oliebad tot 90°C verwarmd, en tot omgevingstemperatuur afgekoeld. Water werd langzaam aan het mengsel toegevoegd, dat werd geëxtraheerd met EtOAc, gewassen met pekkel, en gedroogd boven Na₂SO₄. Het ruwe product werd gezuiverd over een silicagelkolom en verschaftte 4-(4-{5-amino-6-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester als een witte vaste stof (265 mg, 59 % opbrengst).

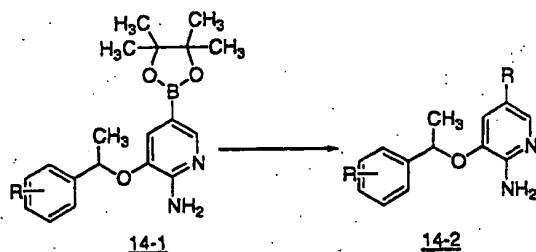
Aan een oplossing van 4-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-

piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (265 mg, 0,48 mmol) in CH_2Cl_2 werd 4 N HCl/dioxaan (4 ml) toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. Na droogdampen werd de rest opgelost in methanol (2,5 ml), en
 5 werd gezuiverd op een omgekeerde fase C-18 preparatieve HPLC eluerend met acetonitril/water dat 0,1 % azijnzuur bevatte met een lineaire gradiënt van 10 %-40 %. Na lyofiliseren werd 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazin-2-ylamineacetaat werd verkregen als een witte vaste stof
 10 (125 mg, 51 % opbrengst).

Algemene procedure 13:



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumfosforpentafluoride (HATU) (66 mg, 0,17 mmol) werd
 25 toegevoegd aan een oplossing van 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-propionzuur (69 mg, 0,16 mmol), triethylamine (0,024 ml, 0,17 mmol) en 3-dimethylamino-propylamine (0,022 ml,
 30 0,17 mmol) in 1,6 ml DMF. Na 3 uur roeren werd de reactie geconcentreerd door roterend verdampen. De rest werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie met behulp van gradiëntelutie van dichloormethaan, methanol, ammoniumhydroxide en leverde 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-
 35 fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-propionamide (41 mg, 50 %).

Algemene procedure 14:

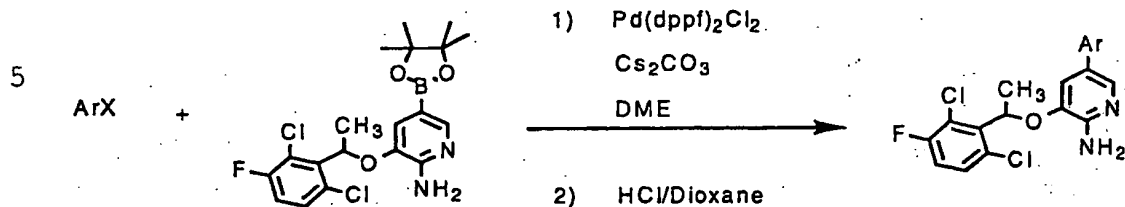
10

Verbinding 14-1 (1,3 molequivalent) wordt toegevoegd aan een oplossing van arylhalogenide (0,21 mmol) in 3 ml DME. Het mengsel wordt verscheidene malen met stikstof gespoeld en vervolgens wordt dichloorbis(trifenylfosfino)-palladium(II) (0,05 molequivalent) toegevoegd. Natriumcarbonaat (3 molequivalent) in 0,6 ml H₂O wordt aan het reactiemengsel toegevoegd en de resulterende oplossing 12 uur verwarmd tot 85°C. Water wordt aan het reactiemengsel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc wordt vervolgens toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. Droog EtOAc-laag boven Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat drooggedampt en geeft een donker bruine olie-rest. De rest wordt gezuiverd met behulp van silicagel-chromatografie (eluerend met CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc, en hexanen) en geeft gewenst product, verbinding 14-2.

15

20

25

Algemene procedure 15:

Deze algemene procedure wordt geïllustreerd voor het specifieke voorbeeld van (6-amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-(4-{amino-5-[1-(2,6-dichloor-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-fenyl)-methanon, maar kan worden aangepast om andere verbindingen te vormen door geschikte keuze van arylhalogenide of heteroarylhalogenide ArX.

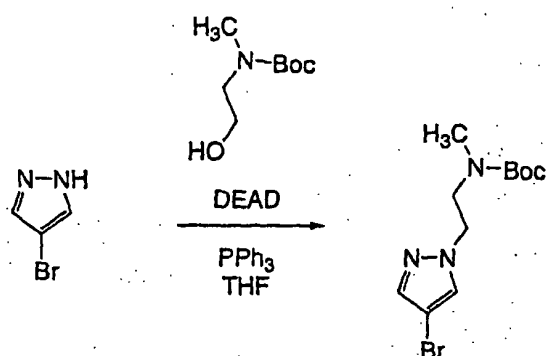
Aan een mengsel van [3-(4-jood-benzoyl)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-carbamylnzuur-tert-butylester (100 mg, 0,234 mmol) en 3-[1-(2,6-dichloor-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine (100 mg, 0,234 mmol) in DME (2 ml) werd Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol) en Cs₂CO₃ (351 mg, 0,702 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd 10 min geborrelt met stikstof, vervolgens bij 150°C gedurende 30 min met microgolven behandeld. LCMS controleerde dat de reactie voltooid was. Het ruwe reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat gevolgd door wassingen met water en pekkel. De oplossing werd gedroogd boven MgSO₄. Zuivering met behulp van preparatieve HPLC leverde een vaste stof. De vaste stof werd geroerd met 4 N HCl/dioxaan (3 ml) gedurende 3 uur bij kamertemperatuur. Verwijdering van de vluchtige stoffen leidde tot een rest die werd gezuiverd met behulp van preparatieve HPLC om (6-amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-(4-{amino-5-[1-(2,6-dichloor-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-fenyl)-methanon (30 mg, opbrengst 26 %) te leveren.

1029809-

Algemene procedure 16:

5

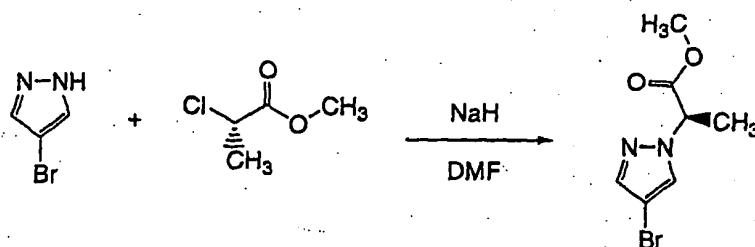
10



Diethylazodicarboxylaat (0,48 ml, 3,1 mmol) werd toe-
gevoegd aan een oplossing bij 0°C van trifenylfosfine
(0,80 g, 3,1 mmol) in THF (20 ml). Na 5 minuten roeren
15 werd 4-broom-pyrazool (0,30 mg, 2,0 mmol) toegevoegd. Na
nog eens 5 minuten roeren werd (2-hydroxyethyl)-methyl-
carbaminezuur-tert-butylester (0,45 g, 2,6 mmol) toege-
voegd. Men liet de reactie opwarmen tot kamertemperatuur
en gedurende de nacht roeren. De reactie werd afgekoeld
20 tot 0°C en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd
door roterend verdampen. De rest werd gezuiverd met behulp
van silicagelchromatografie met behulp van gradiëntelutie
van dichloormethaan, ethylacetaat en leverde [2-(4-broom-
pyrazol-1-yl)-ethyl]-methyl-carbaminezuur-tert-butylester
25 (541 mg, 87-%).

Algemene procedure 17:

30

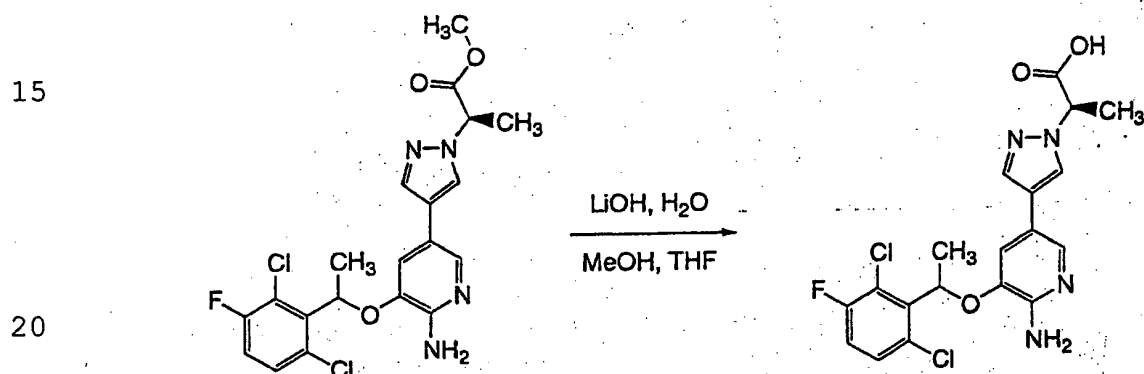


35

Natriumhydride (0,12 g, 4,9 mmol) werd toegevoegd aan
een op van 4-broom-4H-pyrazool (0,60 g, 4,1 mmol) in DMF

(10 ml). Na 10 minuten roeren werd een oplossing van 2-chloor-propionzuurmethylester in DMF (4 ml) toegevoegd. Na 4 uur roeren werd de reactie verdeeld tussen ethylacetaat en water. De fasen werden gescheiden en de waterige fase werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische fasen werden gedroogd boven MgSO_4 en geconcentreerd door roterend verdampen. De rest werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie met behulp van gradiëntelutie van ethylacetaat en hexanen en leverde 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-propionzuurmethylester (733 mg, 77 %).

Algemene procedure 18:



Een oplossing van LiOH (34 mg, 1,4 mmol) in water (0,4 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-propionzuurmethylester (70 mg, 0,15 mmol) in een mengsel van THF (1,5 ml) en MeOH (0,4 ml). Na roeren gedurende de nacht werd de reactie verdeeld tussen dichloormethaan en halfverzadigde pekkel. Een geringe hoeveelheid ethanol werd toegevoegd en de pH werd bijgesteld tot 7 met 1 M HCl. De fasen werden gescheiden en de waterige fase werd geëxtraheerd met dichloormethaan. De gecombineerde organische fasen werden gedroogd boven Na_2SO_4 , gefiltreerd en geconcentreerd door roterend verdampen en gaven

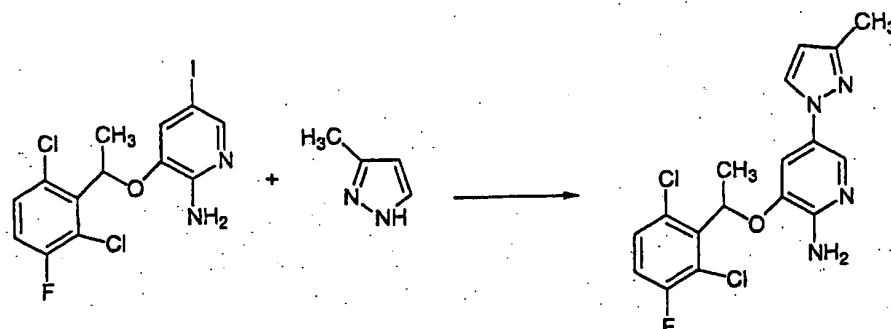
2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-

ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-propionzuur (69 mg, 100 %).

Algemene procedure 19:

5

10



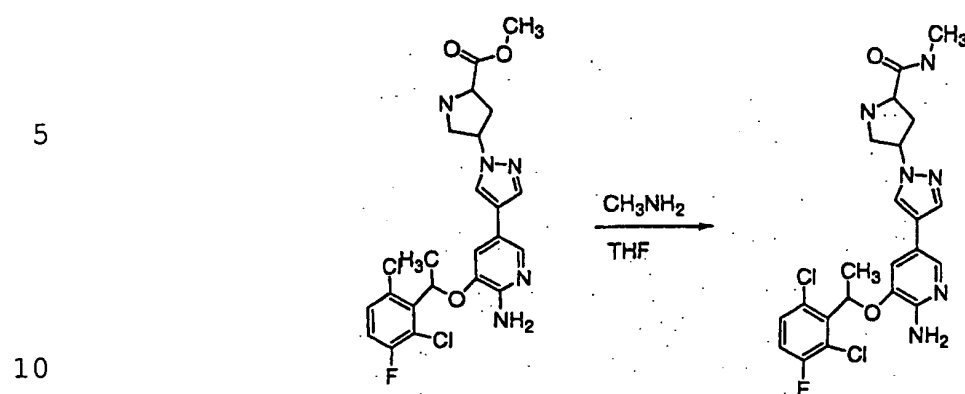
15

20

25

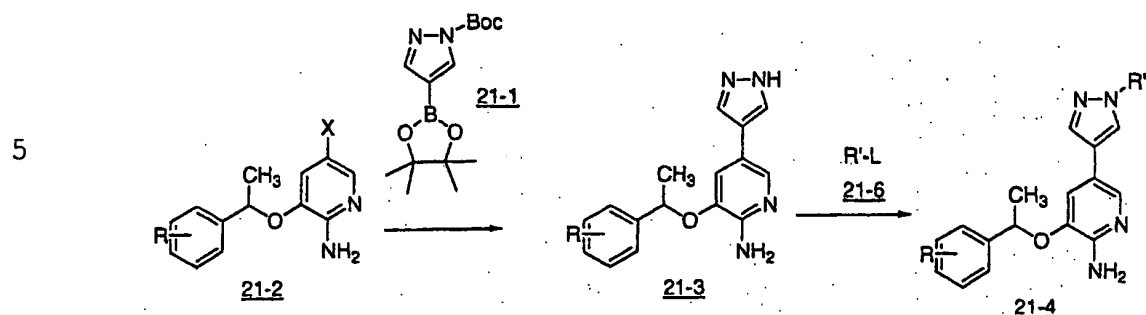
Aan een geroerde oplossing van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-jood-pyridin-2-ylamine (100 mg, 0,23 mmol) en 3-methyl-1H-pyrazool (59 mg, 0,70 mmol) in DMSO (1 ml) werd K_3PO_4 (101 mg, 0,47 mmol), dodecaan (0,015 ml, 0,05 mmol), cyclohexaandiamine (0,009 ml, 0,07 mmol) en koperjodide (CuI) (14 mg, 0,07 mmol) toegevoegd. De oplossing werd 5 minuten geborrelt met stikstof, vervolgens 2 uur bestraald met microgolf bij 150°C. LCMS controleerde dat de reactie volledig was, het mengsel werd gezuiverd met behulp van preparatieve HPLC en liet 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-ylamine (30 mg) achter, opbrengst 34,2 %.

10298092

Algemene procedure 20:

Aan een geroerde oplossing van 4-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyra-
 15 zol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylester (105 mg,
 0,21 mmol) in THF (5 ml) werd 2 M CH₃NH₂ in THF (1,06 ml,
 2,12 mmol) toegevoegd, het mengsel werd geroerd en 18 uur
 tot 55°C verwarmd. LCMS controleerde dat de reactie volle-
 dig was, verwijder THF, de rest werd gezuiverd met behulp
 20 van preparatieve HPLC en liet 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-
 dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-
 yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylamide (30 mg) achter,
 opbrengst 28,6 %.

Algemene procedure 21:



X = Br, I

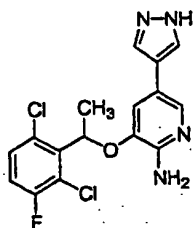
L = Br, Oms

15 tert-Butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-
2-yl)-1H-pyrazool-1-carboxylaar (21-1): Di-tert-butyl-di-
carbonaat (7,2 molequivalent), 4-(dimethylamino)pyridine
(0,84 molequivalent) werden toegevoegd aan een oplossing
van 4,4,5,5-tetramethyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioxa-
20 borolaan (6 mmol) in 40 ml DMF. Het reactiemengsel werd 12
uur bij kamertemperatuur geroerd. Water werd aan het reac-
tiemengsel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc werd
vervolgens toegevoegd om de waterige oplossing te extrahe-
ren. Droog EtOAc-laag boven Na₂SO₄. De Na₂SO₄ werd afgefil-
treerd en het filtraat werd drooggedampt en gaf een bruin
25 gele olierest als verbinding 21-1 (1,32 g; 4,56 mmol; 76
%). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,32 (s, 12H),
1,63 (s, 9H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 2H). De rest werd
zonder verdere zuivering voor de volgende stap reactie ge-
30 bruikt.

Verbinding 21-3, getoond met het specifieke voorbeeld
van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-6-(1H-pyrazol-
4-yl)pyridine-2-amine (21-3a):

1029809-

5

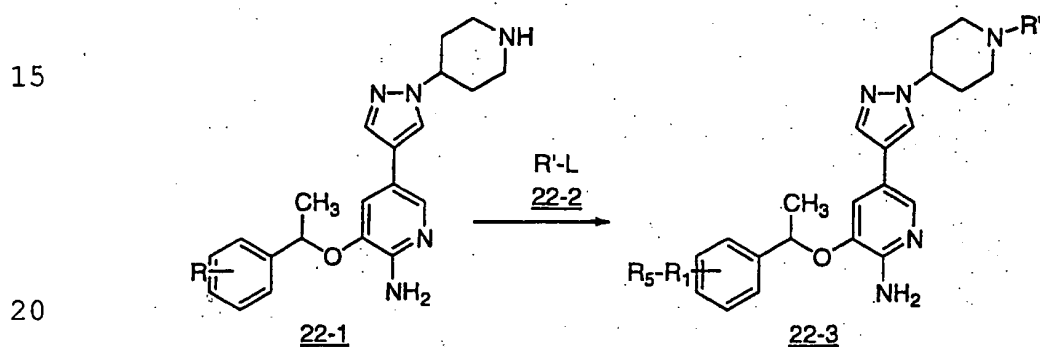


Verbinding 21-1 (1,0 molequivalent) werd toegevoegd
 10 aan een oplossing van verbinding 21-2a (Verbinding 21-2,
 met R-substituenten om 2,6-dichloor-3-fluorfenyl te geven)
 (1,92 mmol) in 20 ml DME. Het mengsel werd 30 minuten on-
 der een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur geroerd en
 vervolgens werd dichloorbis(trifenyfosfino)palladium(II)
 15 (0,05 molequivalent) toegevoegd. Natriumcarbonaat (3 mo-
 lequivalent) in 4 ml H₂O werd aan het reactiemengsel toe-
 gevoegd en de resulterende oplossing werd 12 uur verwarmd
 tot 85°C. Alternatieve toegepaste basen waren CsF en Cs₂CO₃
 in met 1 of 2 equivalenten boronester, en bij kamertempe-
 20 ratuur (CsF) of 80°C (alle). Water werd aan het reactie-
 mengsel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc (150 ml
 x 2) werd vervolgens toegevoegd om de waterige oplossing
 te extraheren. Droog EtOAc-laag boven Na₂SO₄. De Na₂SO₄
 werd afgefiltreerd en het filtraat werd drooggedampt en
 25 gaf een donker bruine olierest. De rest werd gezuiverd met
 behulp van silicagelchromatografie (eluerend met 0-10 %
 MeOH in ethylacetaat) en gaf het gewenste product, verbinding
21-3a (2,05 g, 53,6 % opbrengst). ¹H NMR (400 MHz,
 chloroform-D) δ ppm a,60 (s, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz,
 30 3H), 5,07 (s, 2H), 6,06 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,89 (d, J =
 1,77 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,67
 (s, 2H), 7,80 (d, J = 1,52 Hz, 1H).

Om verbindingen met formule 21-4 te maken, kan de
 volgende illustrerende procedure worden toegepast. Natri-
 35 umhydride (1,2 molequivalent) wordt toegevoegd aan een op-
 lossing van verbinding 21-3 (0,87 mmol) in 10 ml DMF. Het
 mengsel wordt 30 min onder een stikstofatmosfeer bij ka-

mer temperatuur geroerd en vervolgens wordt verbinding 21-6
 (1 molequivalent) toegevoegd. De resulterende oplossing
 werd 12 uur verwarmd tot 85-90°C. Water (20 ml) wordt aan
 het reactiemengsel toegevoegd om de reactie te blussen.
 5 EtOAc (50 ml x 2) wordt vervolgens toegevoegd om de waterige
 oplossing te extraheren. Droog EtOAc-laag boven
 Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt
 drooggedampt. De rest gezuiverd met behulp van silicagel-
 chromatografie (eluerend met EtOAc in hexanen) en geeft
 10 het gewenste product, verbinding 21-4 (20-50 % opbrengst).

Algemene procedure 22:



L = Br, Cl, COOH, COCl, OMs, ethyleencarbonaat, aldehyde

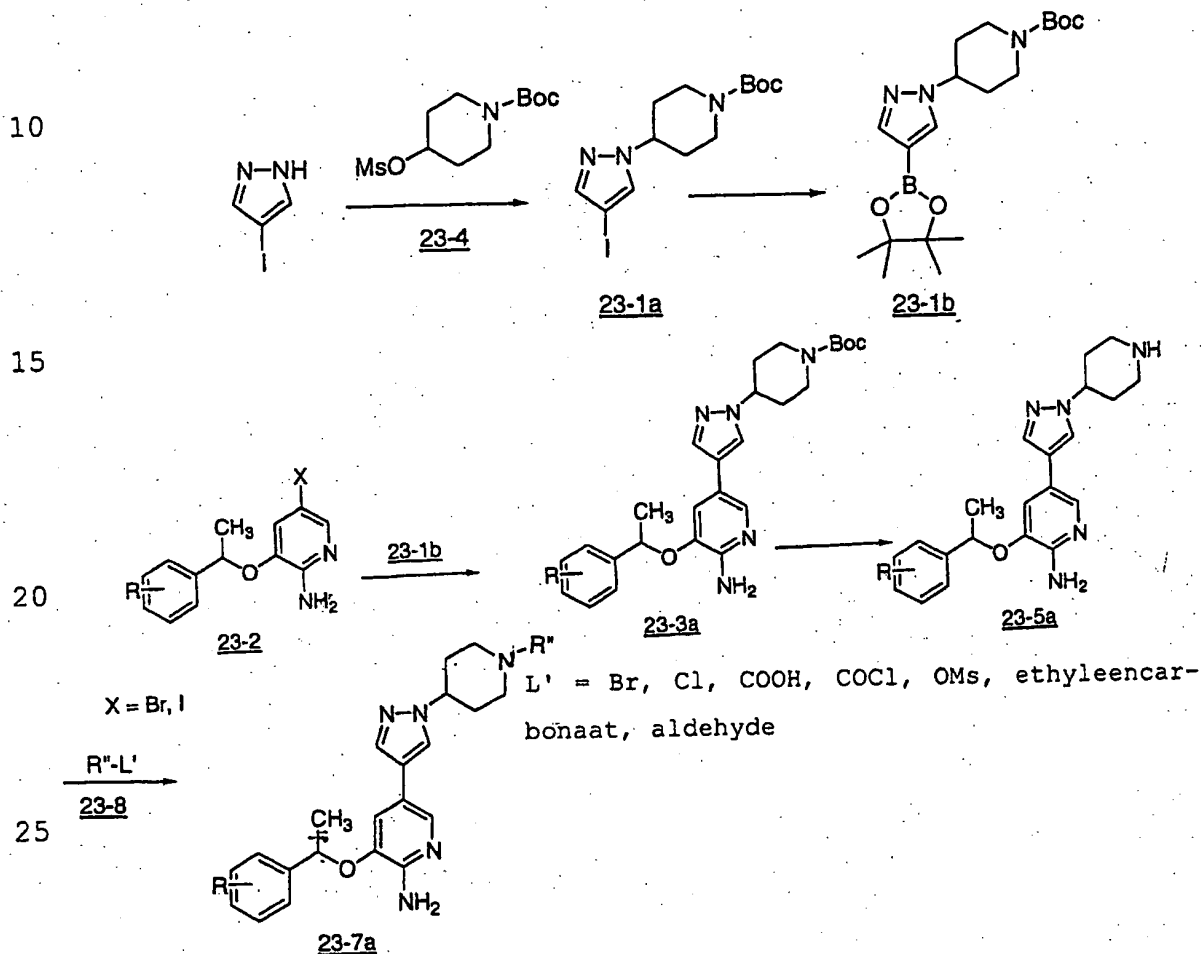
25 Verbindingen met formule 22-3 kunnen worden bereid
 met behulp van de volgende illustrerende procedure: ver-
 binding 22-2 (1,2 molequivalent) wordt toegevoegd aan een
 oplossing van verbinding 22-1 (0,24 mmol) en bas (3-5 mo-
 lequivalent) en/of koppelingsreagens (1 molequivalent) in
 30 5 ml DMF. Het mengsel wordt 12 uur onder een stikstofat-
 mosfeer geroerd. Water (20 ml) wordt aan het reactiemeng-
 sel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc (50 ml x 2)
 wordt vervolgens toegevoegd om de waterige oplossing te
 extraheren. Droog EtOAc-laag boven Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt
 35 afgefiltreerd en het filtraat drooggedampt. De rest wordt
 gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie (eluerend

met CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc , en hexanen) en geeft het gewenste product, verbinding 22-3.

Algemene procedure 23:

5

De volgende procedure kan worden toegepast om piperidine-pyrazool-2-aminopyridinederivaten te bereiden.



tert-Butyl-4-(4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylaat (23-1a)

NaH (1,2 eq, 0,68 mmol) werd portiegewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4-iodopyrazool (0,57 mmol) in DMF (2 l) bij 4°C . Het resulterende mengsel werd 1 uur bij 4°C geroerd en vervolgens werd verbinding 23-4 (1,1

eq, 0,63 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 12 uur verwarmd tot 100°C. De reactie werd geblust met H₂O en verscheidene malen geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd, gefiltreerd, en geconcentreerd en leverden een oranje olie. De rest werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie (eluerend met 5 % EtOAc in pentaan) en gaf verbinding 23-1a als een witte vaste stof (140 g, 66 %).

10 tert-Butyl-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboxylaat (23-1b)

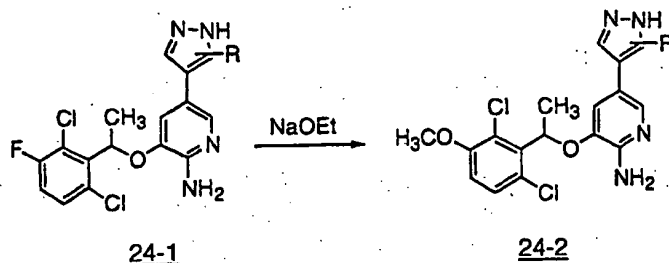
Bis(pinacolato)diboor (1,4 eq, 134 g, 0,52 mol) en kaliumacetaat (4 eq, 145 g, 1,48 mol) werden achtereenvolgens toegevoegd aan een oplossing van verbinding 23-1a (140 g, 0,37 mol) in 1,5 l DMSO. Het mengsel werd verscheidene malen gespoeld met stikstof en dichloorbis(trifenylfosfino)palladium(II) (0,05 eq, 12,9 g, 0,018 mol) werd vervolgens toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 2 uur verwarmd tot 80°C. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd door een bed van Celite en gewassen met EtOAc. Het filtraat werd gewassen met verzadigde NaCl (500 ml x 2), gedroogd boven Na₂SO₄, gefiltreerd en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie (eluerend met 5 % EtOAc in hexanen) en gaf verbinding 23-1b als een witte vaste stof (55 g, 40 %).

Verbinding 23-2 (1,0 molequivalent) werd toegevoegd aan een oplossing van verbinding 23-1b (1,3 molequivalent) in 15 ml DME. Het mengsel werd verscheidene malen gespoeld met stikstof en vervolgens werd dichloorbis(trifenylfosfino)palladium(II) (0,05 molequivalent) toegevoegd. Cesiumcarbonaat (3 molequivalent) in 4 ml H₂O werd aan het reactiemengsel toegevoegd en de resulterende oplossing werd 12 uur verwarmd tot 85°C. Water (10 ml) werd aan het reactiemengsel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc (150 ml x 2) werd vervolgens toegevoegd om

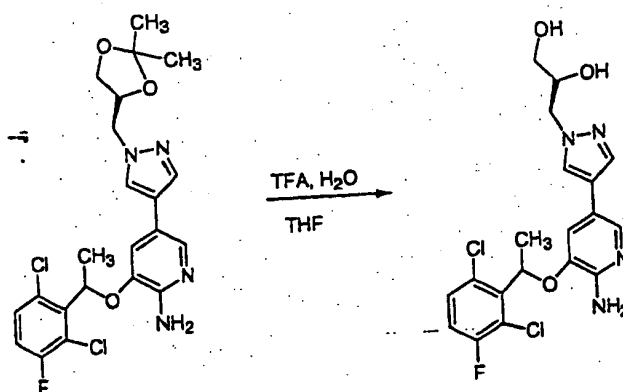
de waterige oplossing te extraheren. Droog EtOAc-laag boven Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 werd afgefiltreerd en het filtraat werd drooggedampt en gaf een donker bruine olierest. De rest werd gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie (eluerend met 75→100 % EtOAc in hexanen) en gaf verbinding 23-3a (61 % opbrengst).

Hydrochloride (19 eq, 12 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van verbinding 23-3a (0,63 mmol) in MeOH (4 ml). Het mengsel werd 12 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd verdampt en H_2O (10 ml) werd toegevoegd. Verzadigde NaHCO_3 (aq) werd toegevoegd om de oplossing te neutraliseren tot pH 7. Ethylacetaat (100 ml × 2) werd toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. De gecombineerde organische laag werd gedroogd boven Na_2SO_4 , gefiltreerd, en drooggedampt en gaf verbinding 23-5a als een vaste rest (0,6 mmol, 95 % opbrengst).

Verbindingen met formule 23-7 kunnen worden gevormd volgens de volgende algemene procedure: verbinding 23-8 (1,2 molequivalent) wordt toegevoegd aan een oplossing van verbinding 23-5a (0,24 mmol) en base (3-5 molequivalent) en/of koppelingsreagens (1 molequivalent) in 5 ml DMF. Het mengsel wordt 12 uur geroerd onder een stikstofatmosfeer. Water (20 ml) wordt aan het reactiemengsel toegevoegd om de reactie te blussen. EtOAc (50 ml × 2) wordt vervolgens toegevoegd om de waterige oplossing te extraheren. Droog EtOAc-laag boven Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt drooggedampt en geeft een olieachtige rest. De rest wordt gezuiverd met behulp van silicagelchromatografie (eluerend met CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc en hexanen) en geeft het gewenste product, verbinding 23-7a.

Algemene procedure 24:

3-Methoxyverbindingen kunnen worden bereid uit de overeenkomstige 3-fluorverbindingen met behulp van de volgende algemene procedure. Aan 4 ml DMSO wordt 0,124 ml ethanol toegevoegd gevolgd door 32 mg NaH. Na 30 minuten roeren wordt 250 mg 24-1 toegevoegd en de reactie verwarmd tot 40°C. Na 3 uur wordt de reactie afgekoeld en in water gegoten om te precipiteren. Na neutralisatie tot pH 6 wordt het product 24-2 geïsoleerd.

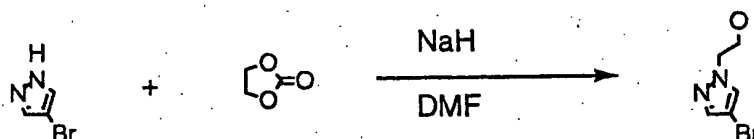
Algemene procedure 25:

Aan een geroerde oplossing van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine (150 mg, 0,31 mmol) in THF (3 ml) en H₂O (2 ml) werd TFA (2 ml) bij 0°C toegevoegd, het mengsel werd geroerd en opgewarmd tot ka-

mertemperatuur, vervolgens verwarmd tot 50°C gedurende 5
 uur, LCMS controleerde dat de reactie voltooid was, ver-
 wijder THF, de rest werd gezuiverd met behulp van prepara-
 tieve HPLC en liet 3-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-
 5 fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-propaan-
 1,2-diol (102 mg) achter, opbrengst 74,2 %.

Algemene procedure 26:

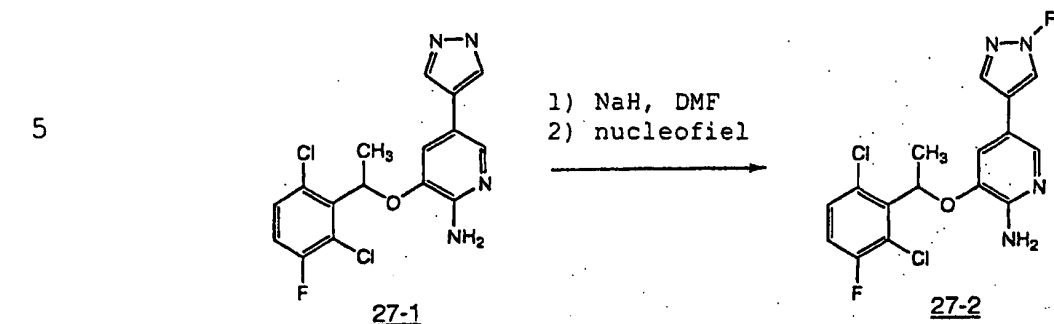
10



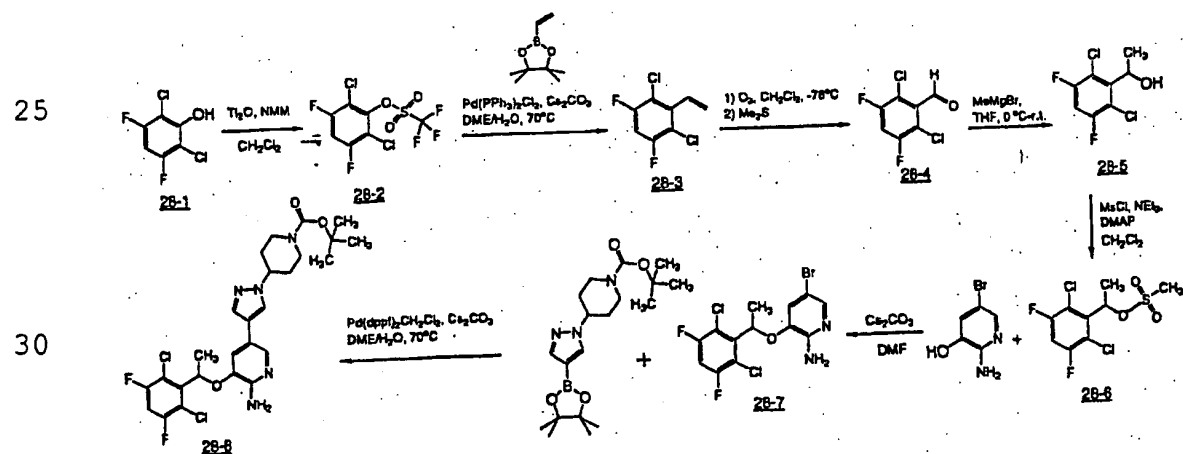
15

Aan een geroerde oplossing van 4-broom-1H-pyrazool in
 DMF werd natriumhydride bij kamertemperatuur toegevoegd.
 Het mengsel werd 30 minuten geroerd, [1,3]dioxolan-2-on
 werd toegevoegd, het mengsel werd geroerd en langzaam ver-
 warmd tot kamertemperatuur. De reactie werd gevolgd met
 20 behulp van TLC. Nadat de reactie voltooid was, werd EtOAc
 toegevoegd, gewassen met verzadigde NaHCO₃, water en pe-
 kel, gedroogd met Na₂SO₄, gefiltreerd en geconcentreerd. De
 rest werd gezuiverd met behulp van silicagel, eluenten
 EtOAc en DCM 10 %, en gaf 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-ethanol
 25 0,22 g, opbrengst 34 %. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ
 ppm 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H), 3,93-
 3,98 (m, 2H), 3,09 (s, 1H).

10298097

Algemene procedure 27

In een droge rondbodemkolf wordt het pyrazool (1 eq) en NaH (1 eq) toegevoegd in watervrije DMF (0,2 M). Het gewenste nucleofiel wordt toegevoegd (1 eq) en de reactie wordt 17 uur tot 90°C verwarmd. Aan het reactiemengsel wordt water (20 ml) en EtOAc (20 ml) toegevoegd. De waterige laag wordt geëxtraheerd met EtOAc (4 × 20 ml) gevolgd door drogen (Na₂SO₄) en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm om het gewenste ruwe product te geven. Zuiver met behulp van silicagelkolomchromatografie.

Algemene procedure 28

35 Aan een geroerde oplossing van 2,6-dichloor-3,5-difluor-fenol (25 g, 125,62 mmol) in CH₂Cl₂ (250 ml), afgekoeld tot 0°C, werd langzaam N-methylmorpholine (21 ml, 188,43 mmol) toegevoegd, gevolgd door trifluormethaansul-

fonzuuranhydride (32 ml, 188,43 mmol). Het mengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Aan het mengsel werd water (50 ml) toegevoegd. Extractie met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) gevolgd door drogen (Na_2SO_4) en verwijdering
 5 van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-2 als een olie (42,18 g, > 99 % opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,15 (t, 1H).

Aan een geroerde oplossing van trifluormethaansulfonzuur-2,6-dichloor-3,5-difluorfenylester 28-2 (42,18 g, 127,43 mmol) en 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-[1,3,2]-dioxaborolaan (21,59 g, 140,17 mmol) in DME (200 ml) werd Na_2CO_3 (40,52 g, 382,29 mmol) opgelost in water (50 ml) toegevoegd. De gecombineerde oplossingen werden 3 x met N_2 ontgast. Palladiumdichloortrifenyلفosfine (1,78 g, 2,54 mmol)
 15 werd toegevoegd en de reactieoplossing werd wederom 3 x met N_2 ontgast. De reactie werd 15 uur bij 70°C geroerd. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en EtOAc (50 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd gefiltreerd door een laag Celite en gewassen met EtOAc en water. De
 20 waterige laag werd geëxtraheerd met EtOAc (3 x ml). De gecombineerde organische lagen werden gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-3 als een oranje olie. De olie werd gezuiverd over een laag silicagel met 5 % EtOAc/hexanen om een heldere olie (26,12
 25 g, 99 % opbrengst) te verkrijgen. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,96 (t, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,85 (m, 2H).

Aan een oplossing van 28-3 (26,63 g, 127,43 mmol) in CH_2Cl_2 (320 ml) afgekoeld tot -78°C werd ozon (O_3) 30 minuten ingeborreld tot de reactie donker blauw werd. De reactie
 30 werd vervolgens 5 minuten gespoeld met N_2 . Dimethylsulfide (50 ml, 637,15 mmol) werd langzaam toegevoegd waarbij de kleur van de reactie naar geel veranderde. Laat de reactie opwarmen tot kamertemperatuur. Was de organische laag met water (3 x 50 ml). De organische lagen werden
 35 gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-4 als een oranje olie (17,13 g, 65

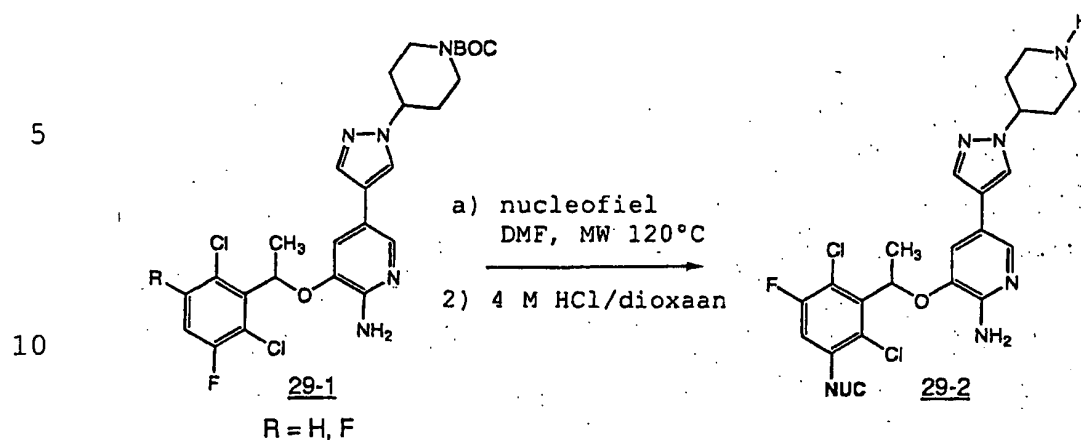
% opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,43 (s, 1H), 7,24 (t, 1H).

In een droge rondbodemkolf gespoeld met N_2 werd 28-4 (17,13 g, 81,85 mmol) in THF (109 ml) afgekoeld tot 0°C
 5 toegevoegd, werd MeMgBr langzaam toegevoegd (64,3 ml, 90,04 mmol, 1,4 M in THF). Men liet de reactie 15 uur bij kamertemperatuur roeren. Verzadigde waterige NH_4Cl (30 ml) en EtOAc (30 ml) werden toegevoegd en de waterige laag werd vervolgens geëxtraheerd met EtOAc (3×30 ml). De ge-
 10 combineerde organische lagen werden gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-5 als een oranje olie (16,9 g, 92 % opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,98 (t, 1H), 5,62 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).

Aan een geroerde oplossing van 28-5 (16,90 g, 75,169 mmol) in CH_2Cl_2 (150 ml), afgekoeld tot 0°C , werd langzaam
 15 NEt_3 (10,7 ml, 75,169 mmol) toegevoegd gevolgd door methaansulfonylchloride (5,94 ml, 75,169 mmol) en DMAP (92 mg, 0,075 mmol). Het mengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Aan het mengsel werd water (50
 20 ml) toegevoegd. Extractie met CH_2Cl_2 (3×50 ml) gevolgd door drogen (Na_2SO_4) en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-6 (21,48 g, 95 % opbrengst). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,07 (t, 1H), 6,48 (m, 1H), 2,96 (s, 3H).

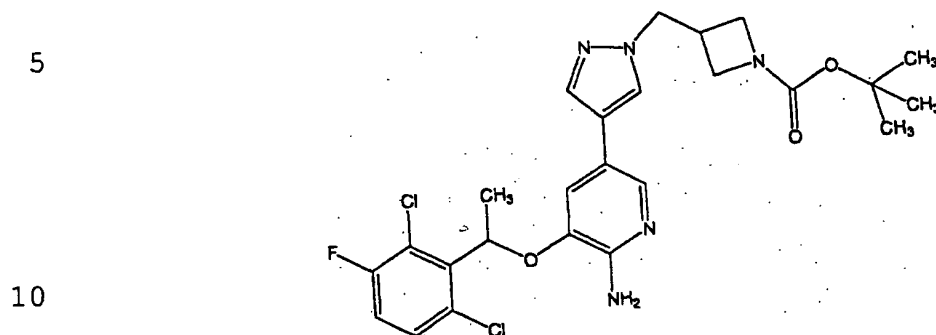
Aan een geroerde oplossing van 28-6 (1,15 g, 3,78 mmol) en 2-amino-5-broom-pyridin-3-ol (3,78 g, 3,78 mmol) in DMF (8 ml, 0,5 M) werd Cs_2CO_3 (1,23 g, 3,78 mmol) toege-
 25 voegd. Het reactiemengsel werd 17 uur bij 60°C geroerd. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en water (20
 30 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd geëxtraheerd met EtOAc (4×20 ml), gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel in vacuüm. De ruwe reactie werd gezuiverd met behulp van silicagelkolomchromatografie en leverde een licht gele vaste stof 28-7 (600 mg, 41 % opbrengst). ^1H
 35 NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,04 (t, 7,04), 6,01 (m, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,82 (d, 3H).

Aan een geroerde oplossing van 28-7 (395 mg, 1 mmol) en dioxaborolaan (565 mg, 1,5 mmol) in DME (200 ml) werd Cs_2CO_3 (975 mg, 3 mmol) opgelost in water (1 ml) toegevoegd. De gecombineerde oplossingen werden 3 x met N_2 ontgast. $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41 g, 0,05 mmol) werd toegevoegd en de reactieoplossing werd wederom 3 x met N_2 ontgast. De reactie werd 15 uur bij 70°C geroerd. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en EtOAc (25 ml) werd toegevoegd. De oplossing werd gefiltreerd door een laag Celite en gewassen met EtOAc en water. De waterige laag werd geëxtraheerd met EtOAc (3 x 25 ml). De gecombineerde organische lagen werden gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm leverde 28-8 als bruine vaste stof. Het ruwe product werd gezuiverd met behulp van silica-gelchromatografie (436 mg, 77 % opbrengst). Het BOC-product werd opgelost in CH_2Cl_2 (5 ml) en voeg 4 M HCl/dioxaan (2 ml) toe. De reactie werd 1 uur geroerd totdat LCMS volledige ontscherming toonde. Voeg water (10 ml) toe en scheid CH_2Cl_2 -laag af. Was organische lagen met water (3 x 10 ml). Gecombineerde waterige laag werd geneutraliseerd met Na_2CO_3 tot pH 7 en geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (4 x 10 ml), gedroogd met Na_2SO_4 en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm (kwantitatieve opbrengst). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,65 (bs, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H).

Algemene procedure 29

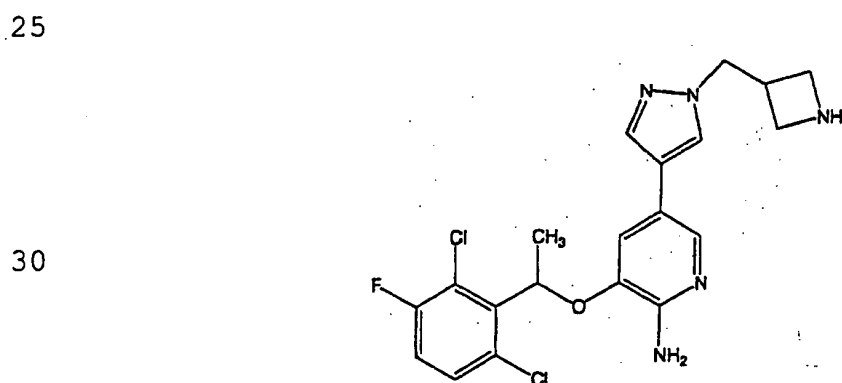
In een in een oven gedroogd microgolfvat werd een nucleofiel (OH, alkoxy of amine) (0,2 mmol) en base (NaH, 0,2 mmol) in watervrije DMF toegevoegd. Het reactievat werd afgesloten en 30 min bij 120°C in de microgolfoven verwarmd. Na volledige omlegging werd aan het reactiemengsel water (20 ml) en EtOAc (20 ml) toegevoegd. De waterige laag werd geëxtraheerd met EtOAc (4 x 20 ml). De organische lagen werden gecombineerd en gewassen met water (3 x 20 ml), gedroogd met Na₂SO₄ en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm. Zuiver met behulp van HPLC. Voeg voor verbindingen die een BOC beschermende groep (0,2 mmol) bevatten CH₂Cl₂ (5 ml) toe en voeg 4 M HCl/dioxaan (2 ml) toe. De reactie werd 1 uur geroerd totdat LCMS volledige ontscherming toonde. Voeg water (10 ml) toe en scheidt CH₂Cl₂-laag af. Was organische laag met water (3 x 10 ml). Gecombineerde waterige lagen werden geneutraliseerd met Na₂CO₃ tot pH 7 en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (4 x 10 ml), gedroogd met Na₂SO₄ en verwijdering van het oplosmiddel onder vacuüm. Zuiver met behulp van HPLC.

Voorbeeld 1: tert-Butyl-3-[(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-azetidine-1-carboxylaat



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1
 15 (verbinding 1-9). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,25-1,33 (m, 9H), 1,69-1,77 (m, 3H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,01 (q, $J = 6,32$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H); LCMS 537 [M+1]; c-Met Ki: 0,066 μM .

Voorbeeld 2: 5-[1-(Azetidin-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine



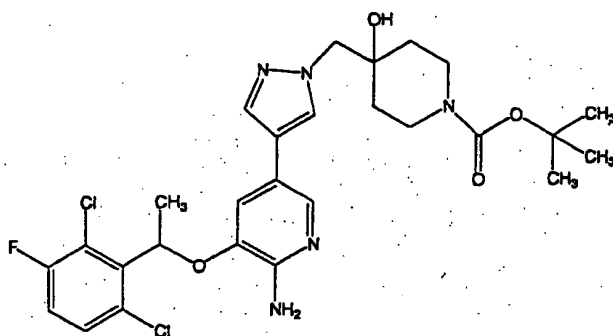
35 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1 (verbinding 1-10). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,78 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 3,32 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 3,84-3,95 (m,

2H), 4,00 (t, $J = 9,73$ Hz, 2H), 4,29 (d, $J = 6,82$ Hz, 2H),
 6,08 (d, $J = 6,57$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 8,59$
 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,84, 4,80$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H),
 7,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H); LCMS 437 [M+1]; c-Met Ki:
 5 0,044 μ M.

Voorbeeld 3: tert-Butyl-4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-
 3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-
 4-hydroxypiperidine-1-carboxylaat

10

15



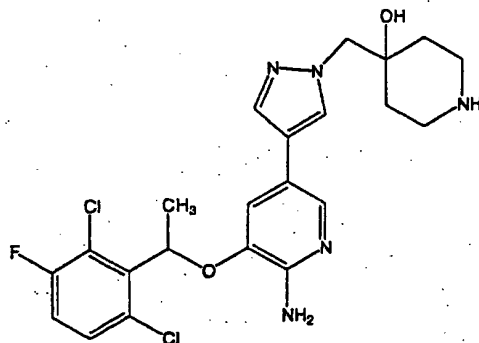
20

25

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 3
 (verbinding 3-6) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,34-1,39
 (m, 9H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H),
 3,06 (d, $J = 12,63$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,03 (s, 2H),
 4,79 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,08 (d, $J = 6,82$ Hz, 2H),
 6,86 (d, $J = 1,52$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H),
 7,51-7,58 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 1,52$
 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H); LCMS: 581 [M+1]; c-Met Ki: 0,104
 μ M.

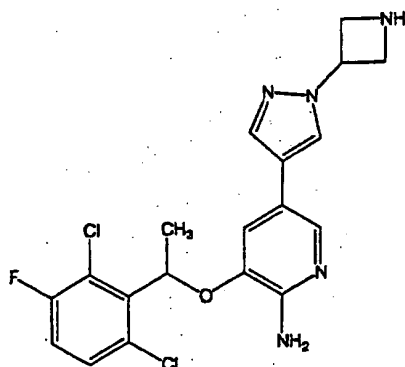
1029809-

Voorbeeld 4: 4-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]piperidin-4-ol



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 3 (verbinding 3-7). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,41-1,55 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,81 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,02-3,14 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,14-6,27 (m, $J = 6,57$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40-7,49 (m, $J = 8,72, 8,72$ Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, $J = 9,09, 4,80$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,062 μM .

Voorbeeld 5: 5-(1-Azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine

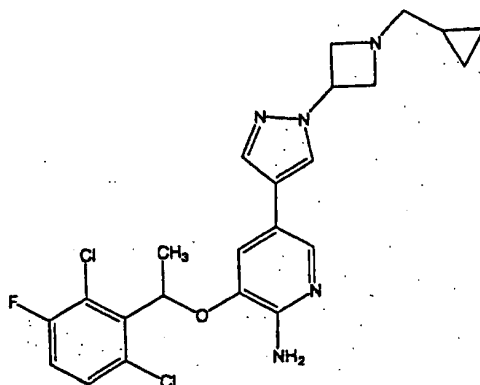


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2 (verbinding 2-11). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79-

1029809 -

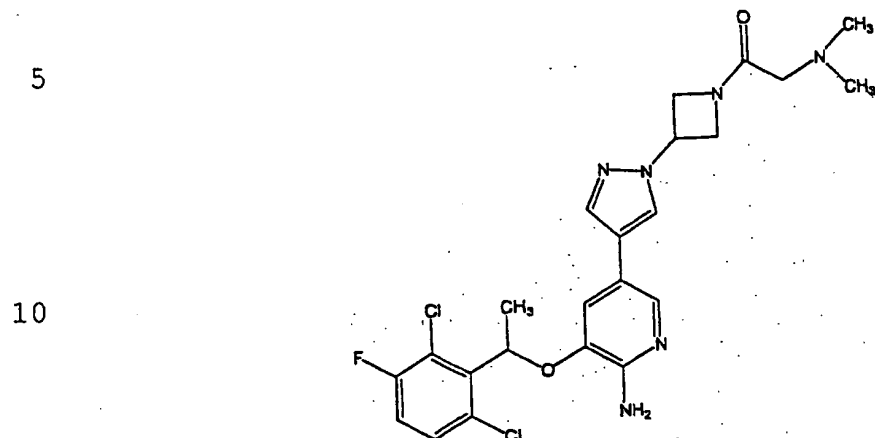
1,89 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 4,35 (s, 4H), 5,40 (s, 1H),
 6,23 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,40-7,54 (m,
 1H), 7,59 (dd, $J = 8,84, 5,05$ Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 1H),
 7,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,20 (s, 1H); LCMS: 523 [M+1];
 5 c-Met Ki: 0,033 μ M.

Voorbeeld 6: 5-{1-[1-(Cyclopropylmethyl)azetidin-3-yl]-1H-
 pyrazol-4-yl}-3-[1-(2,6-dichloor-3-
 fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine



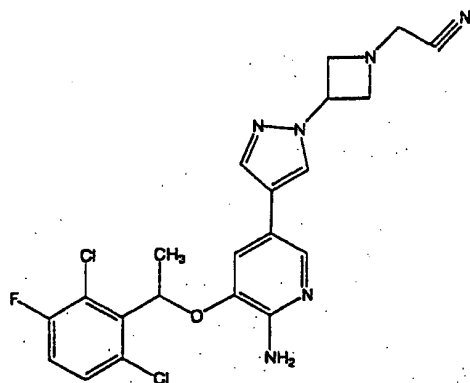
20 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2. ^1H
 NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,12 (s, 2H), 0,41 (s, 2H),
 0,76 (s, 1H), 1,79 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,27-2,40 (m, $J =$
 2,02 Hz, 2H), 2,44 (d, $J = 1,77$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H),
 4,94 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,99-6,17 (m, 1H), 6,89 (s,
 25 1H), 7,43 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,75
 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); LCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,038
 μ M.

Voorbeeld 7: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-(1-{1-[(dimethylamino)acetyl]azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-amine



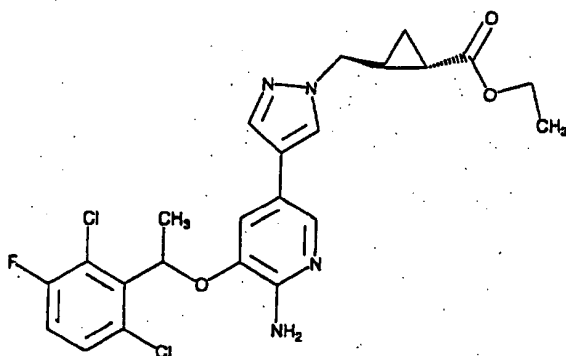
15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2. ^1H
 NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,78 (d, J = 6,82 Hz, 3H),
 2,17 (s, 6H), 2,89-2,98 (m, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,30
 (t, J = 9,09 Hz, 1H), 4,36-4,45 (m, 1H), 4,60 (t, J = 8,59
 Hz, 1H), 5,15-5,27 (m, 1H), 5,64-5,73 (m, 2H), 6,08 (q, J
 20 = 6,48 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, J = 8,72, 8,72
 Hz, 1H), 7,50-7,61 (m, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H), 7,66 (s,
 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 8,05 (s, 1H); LCMS: 508 [M_1]; c-
 Met Ki: 0,022 μM .

Voorbeeld 8: [3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]-acetonitril



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 3,59 (q, J = 6,57 Hz, 2H), 3,68-3,79 (m, 4H), 5,00 (t, J = 6,95 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 6,03-6,13 (m, J = 6,57 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H); 462 [M+1]; c-Met Ki: 0,025 μM.

Voorbeeld 9: Ethyl-2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-cyclopropanecarboxylaat



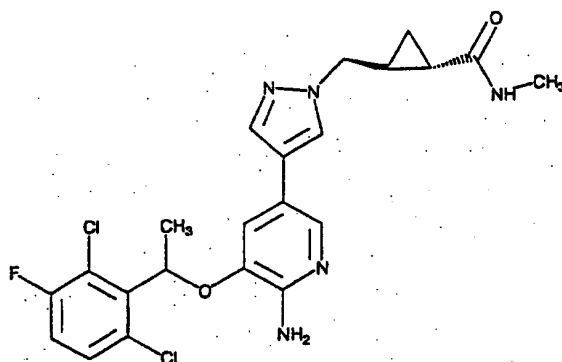
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 4 (verbinding 4-6). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96-1,10 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,07 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,79 (d,

J = 6,57 Hz, 3H), 3,95-4,14 (m, 4H), 5,66 (s, 2H), 6,08 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49-7,62 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H); LCMS: 494 [M+1]; c-Met Ki: 0,042 μ M.

5

Voorbeeld 10: 2-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-N-methylcyclopropaancarboxamide

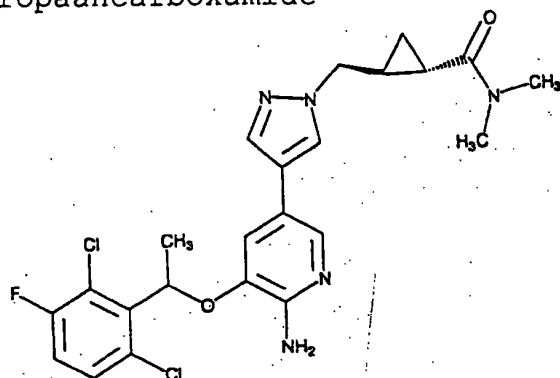
10



15

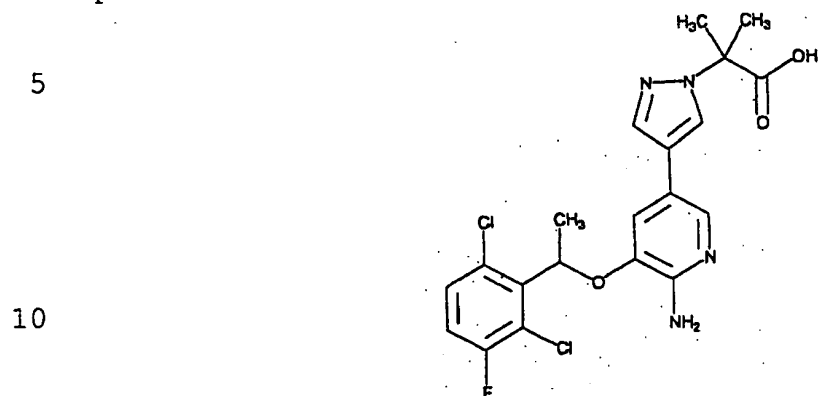
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 4 (verbinding 4-8). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,72-0,82 (m, 1H), 0,86-0,95 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,53-2,58 (m, 3H), 3,98-4,10 (m, 2H), 6,18 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,55 Hz, 1H); LCMS: 479 [M+1]; c-Met Ki: 0,071 μ M.

Voorbeeld 11: 2-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-N,N-dimethylcyclopropaancarboxamide



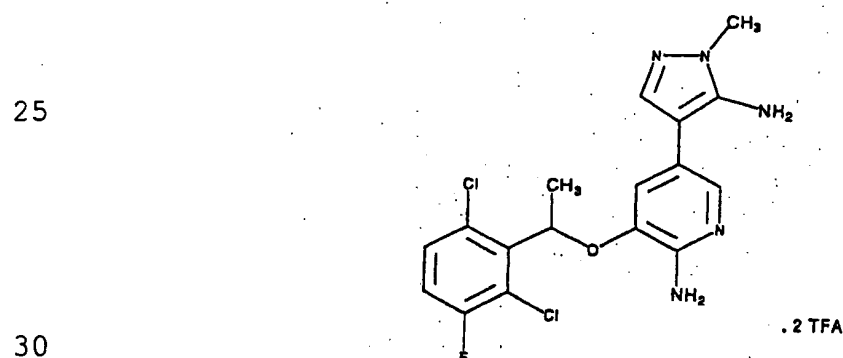
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 4, met behulp van dimethylamine in de laatste stap. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78-0,90 (m, 1H), 0,94-1,07 (m, 1H), 1,456 (s, 1H), 1,81-1,90 (m, 3H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 3,02 (d, J = 4,80 Hz, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, J = 9,22, 4,93 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,98-8,08 (m, 1H); LCMS: 492 [M+1]; c-Met Ki: 0,144 μM.

Voorbeeld 12: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuur



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 15 (verbinding 5-2). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (s, 1H),
 7,83 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 6,98 (m, 1H),
 6,15 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,75 (s, 6H); LCMS: 453 [M+1];
 c-Met Ki: 0,18 μM .

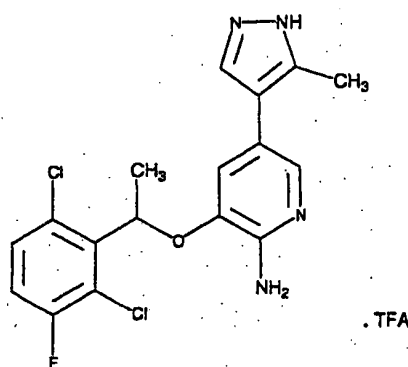
20 Voorbeeld 13: 5-(5-Amino-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 35 2-ylamine en 4-broom-2-methyl-2H-pyrazol-3-ylamine. ^1H NMR
 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (s,

1H), 6,95 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,90 (d, 2H); LCMS: 396 [M+1]; c-Met Ki: 0,13 μ M.

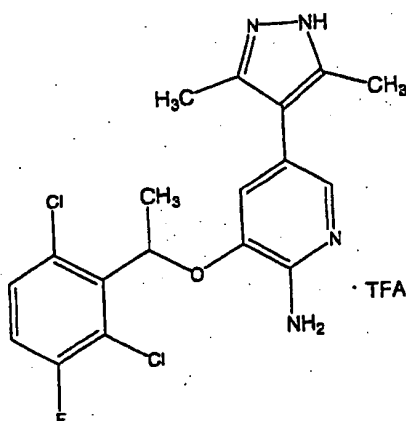
Voorbeeld 14: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(5-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



15

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-broom-2-methyl-1H-pyrazool. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 380 [M+1]; c-Met Ki: 0,70 μ M.

Voorbeeld 15: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine

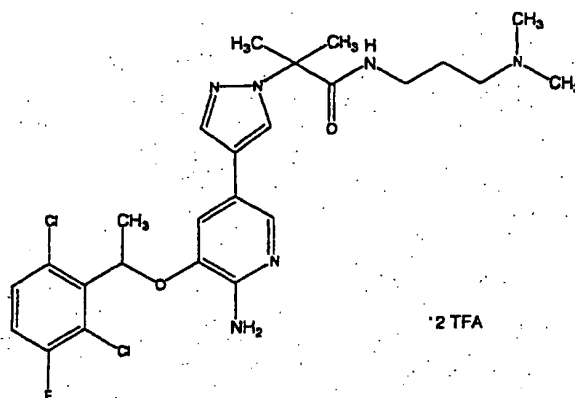


35

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-

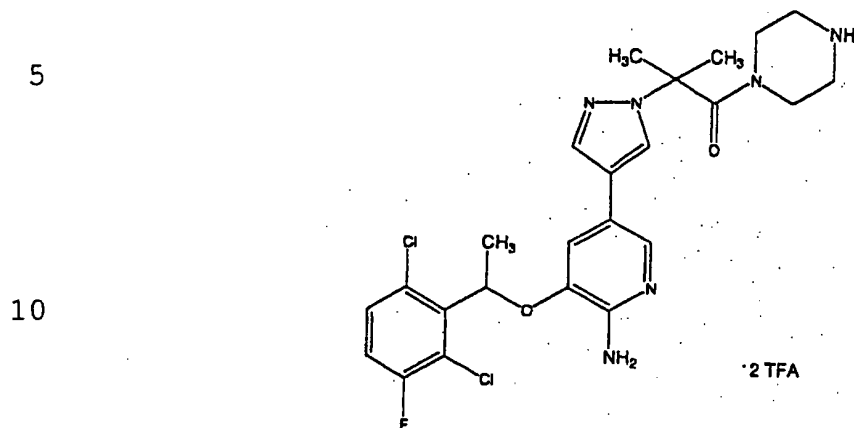
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-broom-3,5-dimethyl-1H-pyrazool. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,10 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,92 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 395 [M+1]; c-Met Ki: 0,15 μM .

Voorbeeld 16: 2-(4-{6-Amino-5[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(3-dimethyl-amino-propyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 (verbinding 5-3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (s, 6H); LCMS: 537 [M+1]; c-Met Ki: 0,06 μM .

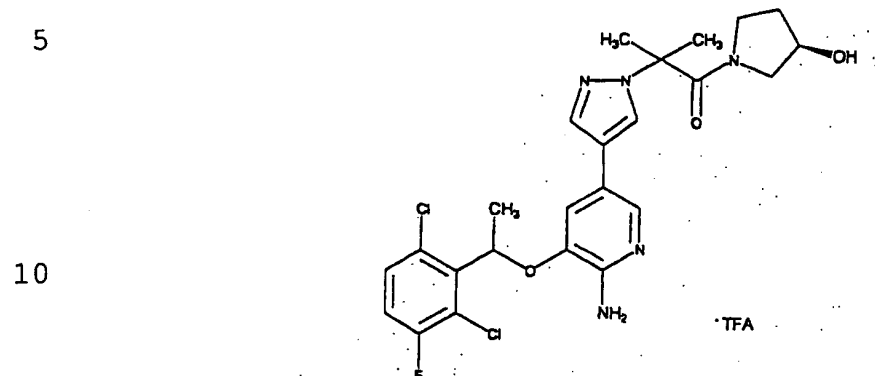
Voorbeeld 17: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-1-piperazin-1-yl-propan-1-on



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 15 met behulp van piperazine-1-carbonzuur-tert-butylester als
 het amine in de laatste stap gevolgd door conventionele
 werkwijze om de Boc-beschermende groep te verwijderen met
 behulp van 20 % TFA in dichloormethaan. ¹H NMR (400 MHz,
 CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m,
 20 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 2,90 (m,
 4H), 1,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,80 (s, 6H); LCMS: 521
 [M+1]; c-Met Ki: 0,44 μM.

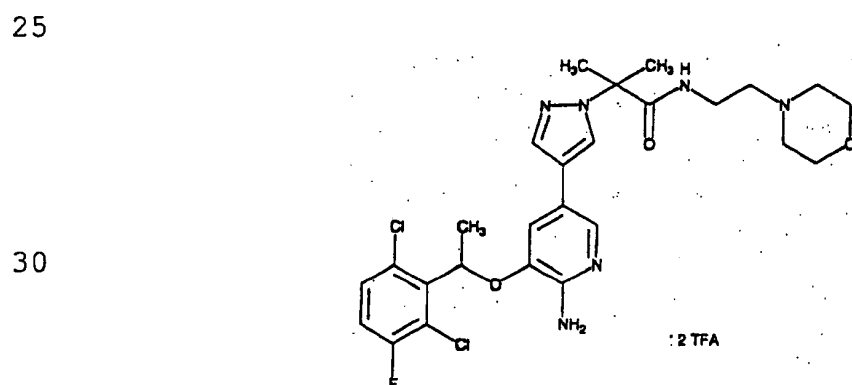
1029809-

Voorbeeld 18: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-1-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-propan-1-on



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 15 met behulp van (R)-pyrrolidin-3-ol als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,94 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,81 (m, 3H); LCMS: 522 $[\text{M}+1]$; c-Met
 20 $\text{Ki}: 0,27 \mu\text{M}$.

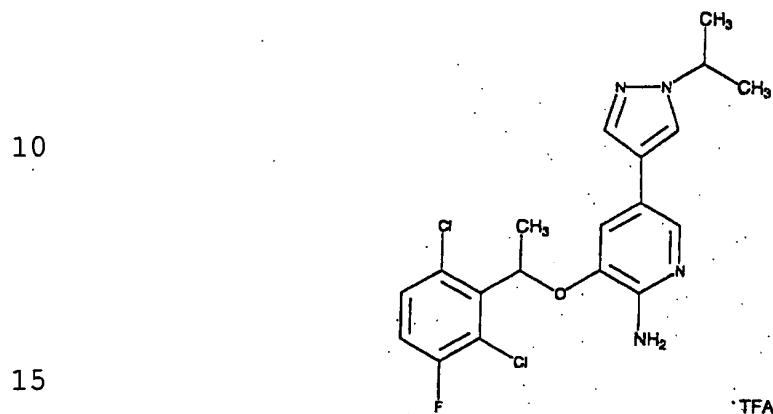
Voorbeeld 19: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 35 met behulp van (2-morfolin-4-ylethyl)amine als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H),

7,08 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,94 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,83 (s, 6H); LCMS: 565 [M+1]; c-Met Ki: 0,14 μ M.

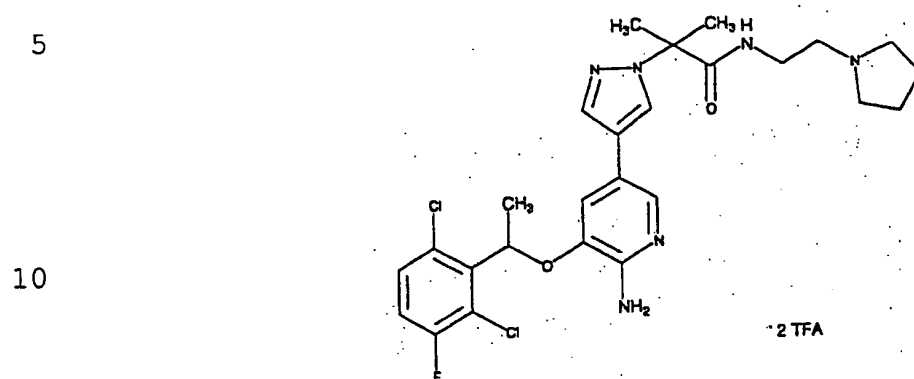
- 5 Voorbeeld 20: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 2-jood-propaan als het alkyleringsreagens. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 1,93 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 4 Hz, 6H); LCMS: 409 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μ M.

20

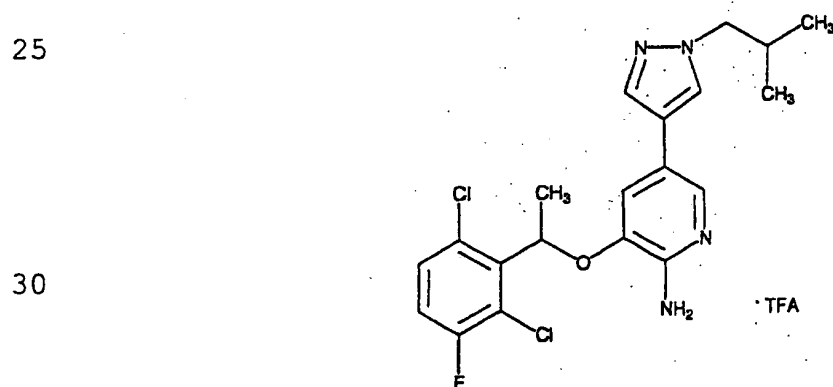
Voorbeeld 21: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 1,93 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,84 (s, 6H); LCMS: 549 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,06 μM .

20

Voorbeeld 22: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine

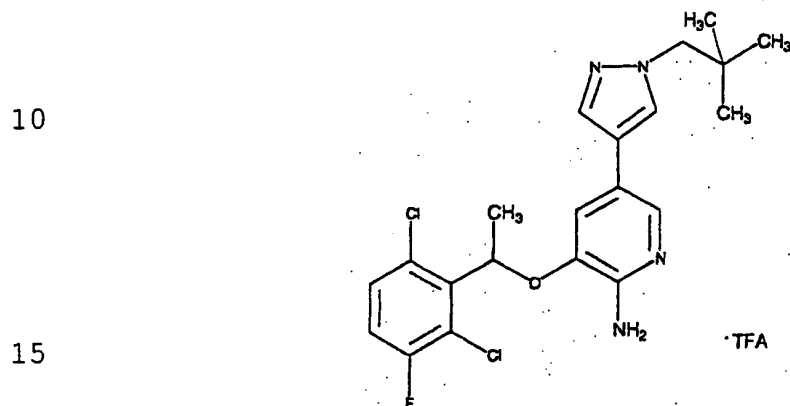


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 1-jood-2-methyl-propaan als het alkyle-ringsreagens. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,00

35

(m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,91 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 8 Hz, 6H); LCMS: 423 [M+1]; c-Met Ki: 0,10 μ M.

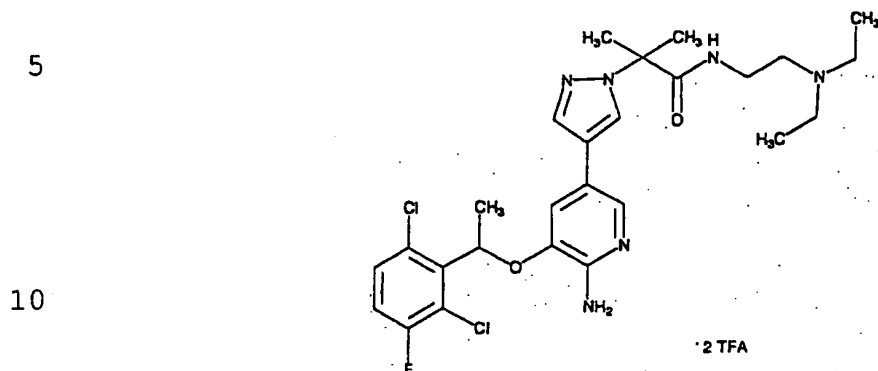
- 5 Voorbeeld 23: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 1-jood-2,2-dimethyl-propaan als het alkylereagents. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,93 (d, J = 8 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS: 437 [M+1]; c-Met Ki: 0,12 μ M.

20

Voorbeeld 24: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-diethyl-amino-ethyl)-isobutyramide

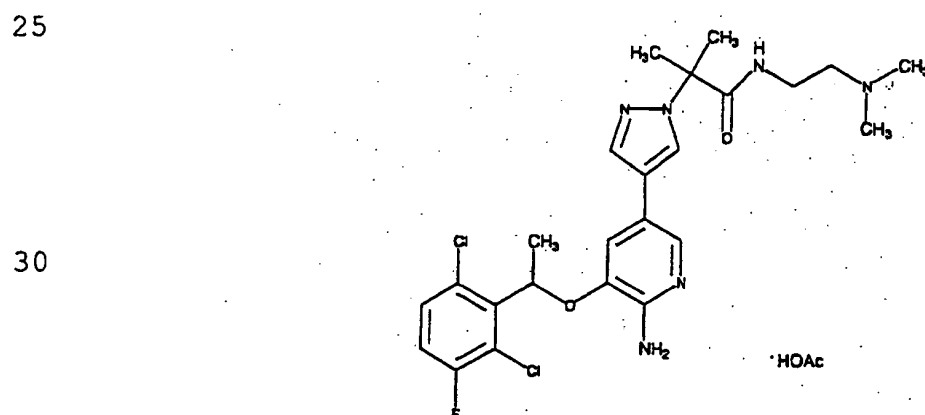


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van N,N-diethylethaan-1,2-diamine als het amine

15 in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,81 (m, 6H), 1,93 (d, 2H), 1,80 (s, 6H); LCMS: 551 [M+1];

20 c-Met Ki: 0,22 μM .

Voorbeeld 25: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-dimethyl-amino-ethyl)-isobutyramide



35 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van N,N-dimethylethaan-1,2-diamine als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (m,

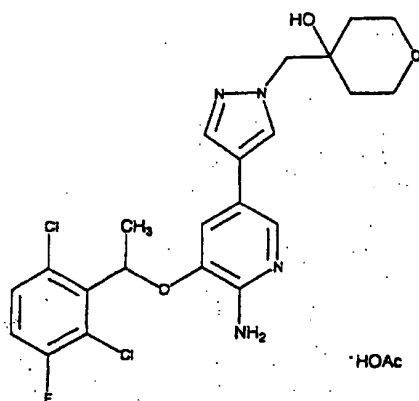
2H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (m, 9H); LCMS: 523 [M+1]; c-Met Ki: 0,06 μ M.

5

Voorbeeld 26: 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-4-ol

10

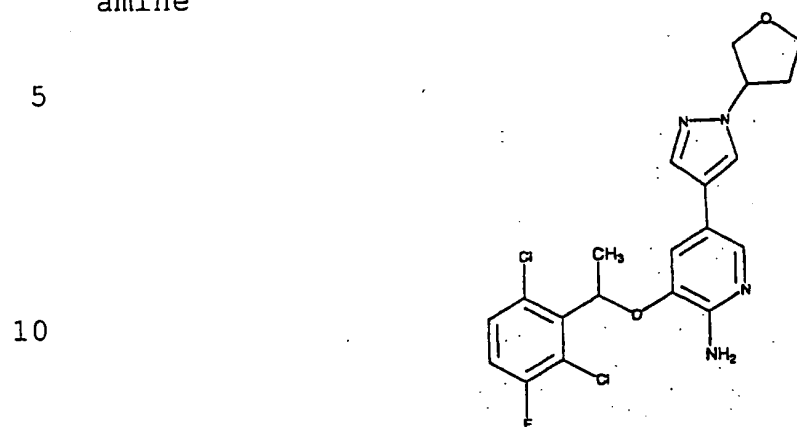
15



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-ylmethyl)-tetrahydro-pyran-4-ol (bereid volgens algemene procedure 11 uitgaande van 1,6-dioxa-spiro[2.5]octaan). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,43 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,37 (m, 2H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μ M.

30

Voorbeeld 27: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(tetrahydro-furan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl-amine



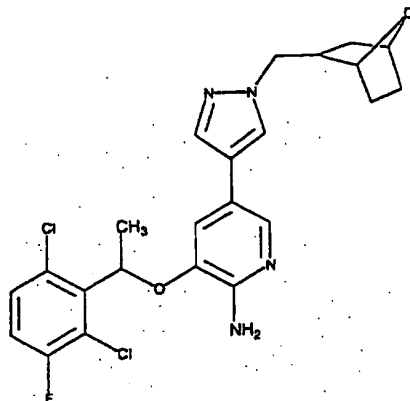
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 4-broom-1-(tetrahydro-furan-3-yl)-1H-pyrazool
 (bereid volgens algemene procedure 11 uitgaande van te-
 trahydro-furan-3-ol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s,
 20 1H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (m,
 1H), 6,09 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 4,10 (m,
 2H), 4,06 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,86 (d, J
 = 8 Hz, 3H); LCMS: 437 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μM.

1029809-

Voorbeeld 28: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

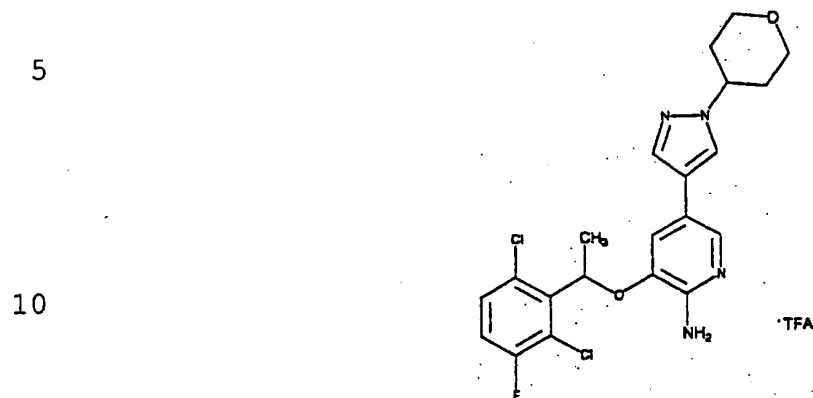
5

10



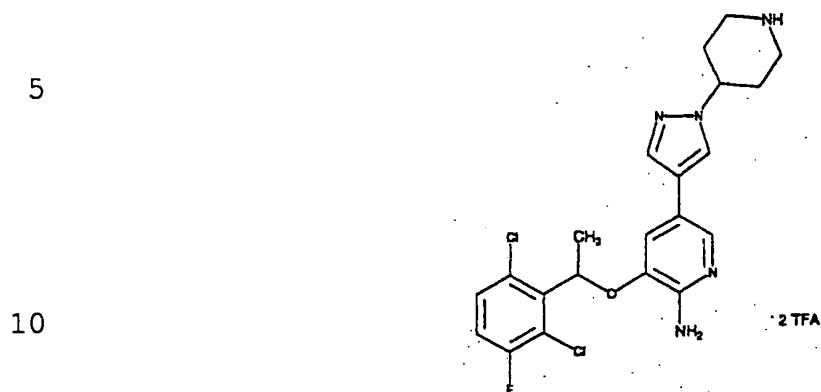
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 4-broom-1-(7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-
 methyl)-1H-pyrazool (bereid volgens algemene procedure 11
 uitgaande van (7-oxa-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-methanol).
 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55
 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,10
 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,10
 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,86
 (d, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,10 (m, 1H); LCMS: 477 [M+1]; c-
 25 Met Ki: 0,06 μM.

Voorbeeld 29: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl-amine



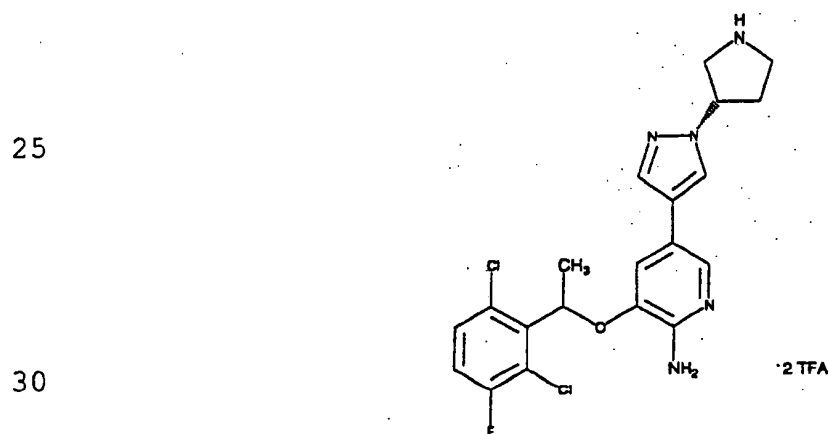
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 4-broom-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1H-pyrazool
 (bereid volgens algemene procedure 11 uitgaande van te-
 trahydro-pyran-4-ol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (m,
 20 1H), 7,50 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m,
 1H), 7,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m,
 2H), 3,57 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,94 (d, 3H); LCMS: 451
 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μM.

Voorbeeld 30: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl]amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,93 (d, J = 8 Hz, 3H); LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,02 μM.

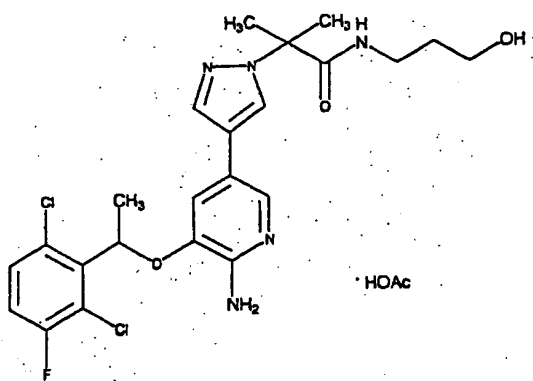
20 Voorbeeld 31: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-((S)-1-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 3-((R)-4-broom-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butylester (bereid volgens algemene proce-

dure 11 uiggaande van (R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbon-
 zuur-tert-butylester). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,94 (d, J = 8 Hz, 3H); LCMS: 436 [M+1]; c-Met Ki: 0,03 μM .

Voorbeeld 32: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-
 fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(3-hydroxy-
 propyl)-isobutyramide



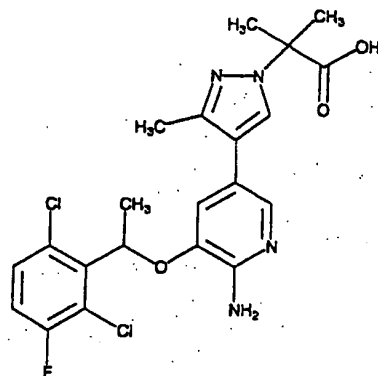
20

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 met behulp van 3-aminopropan-1-ol als het amine in de
 laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,69
 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,90
 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,34
 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (m, 9H), 1,62 (m, 2H); LCMS:
 510 [M+1]; c-Met Ki: 0,07 μM .

Voorbeeld 33: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-3-methyl-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuur

5

10

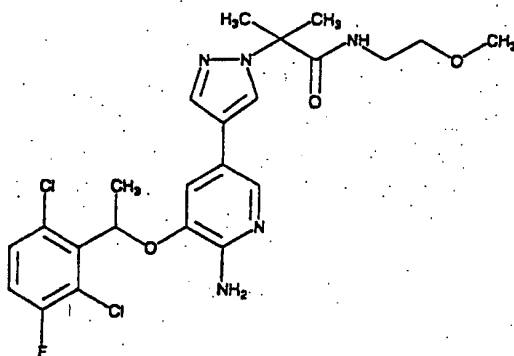


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 15 (verbinding 5-2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,03 (bs, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,63 (s, 6H); LCMS: 467 [M+1]; c-Met Ki: 0,13 μM .

20 Voorbeeld 34: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-methoxyethyl)-isobutyramide

25

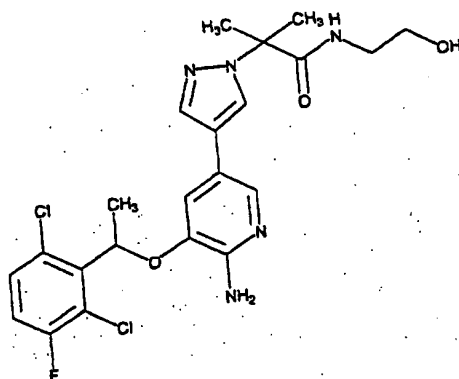
30



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 met behulp van (2-methoxyethyl)amine als het amine in de
 laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H), 7,69
 35 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,36

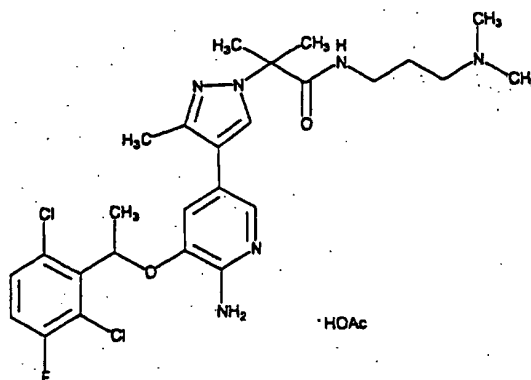
(s, 3H), 3,25 (m, 4H), 1,87 (m, 9H); LCMS: 510 [M+1]; c-Met Ki: 0,09 μ M.

Voorbeeld 35: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 2-aminoethanol als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,87 (m, 9H); LCMS: 495 [M+1]; c-Met Ki: 0,06 μ M.

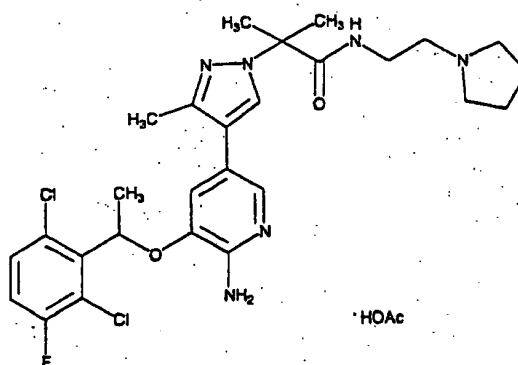
Voorbeeld 36: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-3-methyl-pyrazol-1-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van N,N-dimethylpropaan-1,3-diamine als het

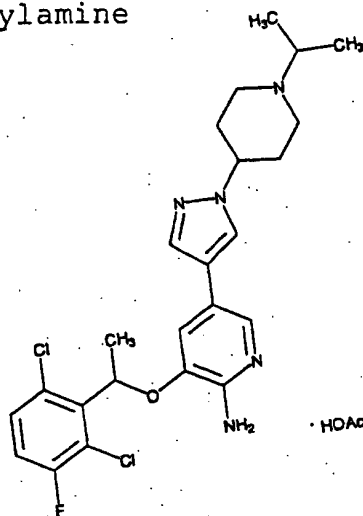
amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,15 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,81 (s, 6H); LCMS: 551 [M+1]; c-Met Ki: 0,09 μM .

Voorbeeld 37: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-3-methyl-pyrazol-1-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-isobutyramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van (2-pyrrolidin-1-ylethyl)amine als het amine in de laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,84 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,82 (s, 6H); LCMS: 563 [M+1]; c-Met Ki: 0,07 μM .

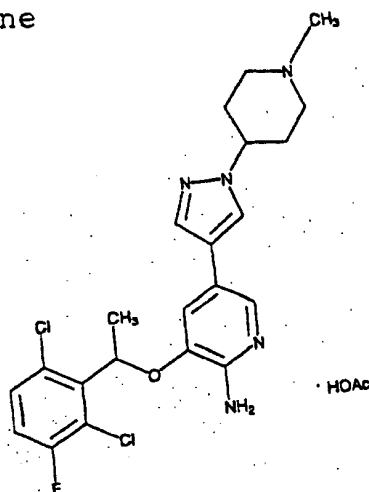
Voorbeeld 38: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-5-[1-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-isopropyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van 2-jood-propaan als het alkyleringsreagens). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,13 (bs, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 9H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 8$ Hz, 6H); LCMS: 492 $[M+1]$; c-Met Ki: 0,01 μM .

10298094

Voorbeeld 39: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-5-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine



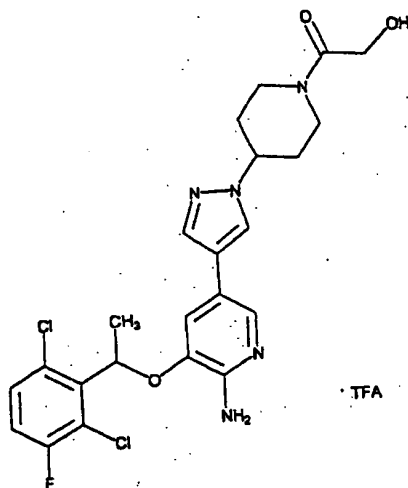
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-methyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,17 (bs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 464 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM .

10298097

Voorbeeld 40: 1-[4[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon

5

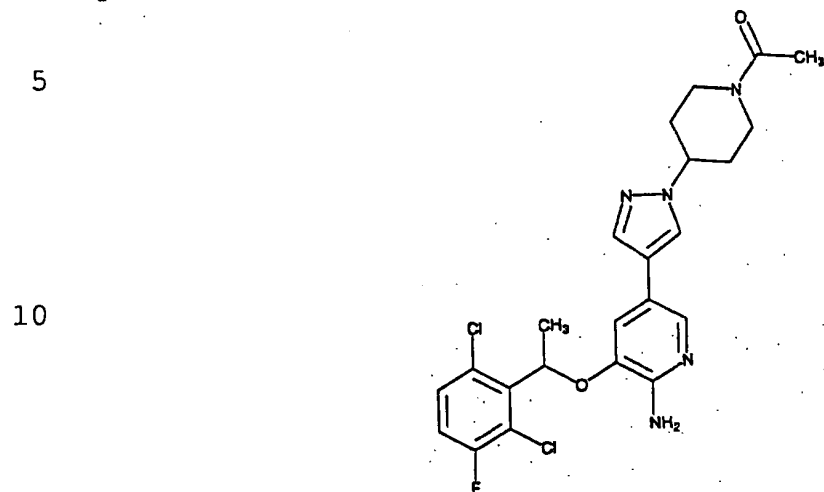
10



15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 7. ^1H
 NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s,
 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,06 (m,
 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65 (m,
 1H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,01 (m,
 20 2H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 508 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki:
 0,01 μM .

1029809-

Voorbeeld 41: 1-[4[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-yl]-ethanon

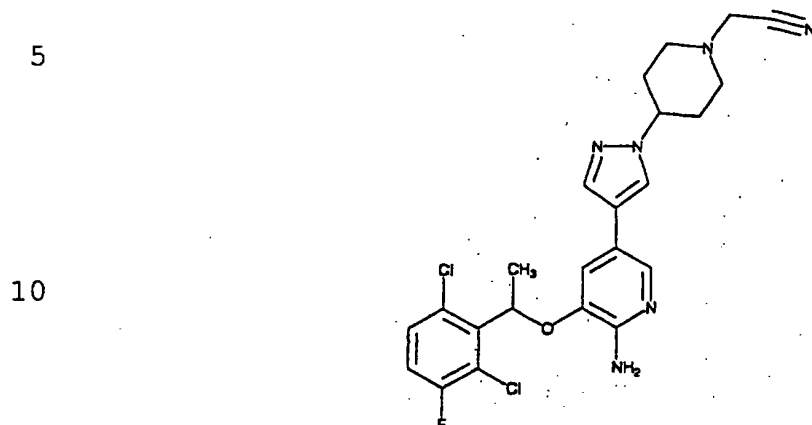


15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 1-[4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-ethanon (bereid uit 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine en

20 acetylchloride in aanwezigheid van triethylamine in dichloormethaan oplosmiddel). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,08 (bs, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,25 (m, 1H),

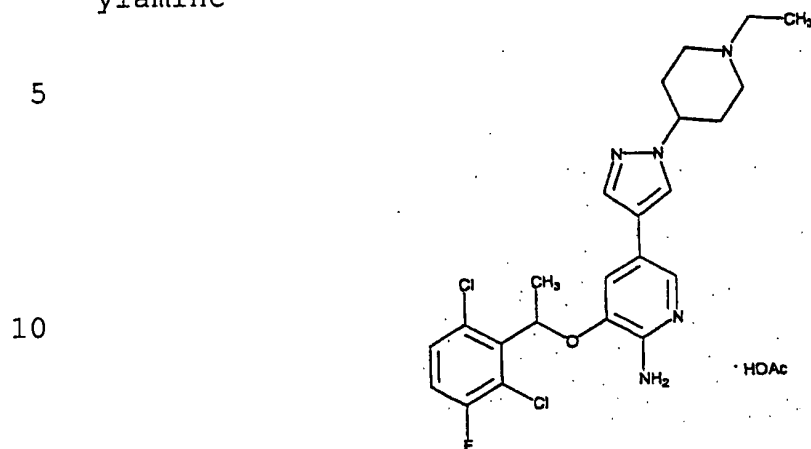
25 2,78 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 492 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01 μM .

Voorbeeld 42: [4-(4-(Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-acetonitril



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 1-[4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-
 ethanon (bereid uit 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-
 yl]-acetonitril (bereid volgens algemene procedure 11 met
 20 behulp van 2-broom-acetonitril als alkyleringsreagens). ¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s,
 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m,
 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,94 (m,
 2H), 2,45 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (d, J
 25 = 8 Hz, 3H); LCMS: 489 [M+1]; c-Met Ki: 0,02 μM.

Voorbeeld 43: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

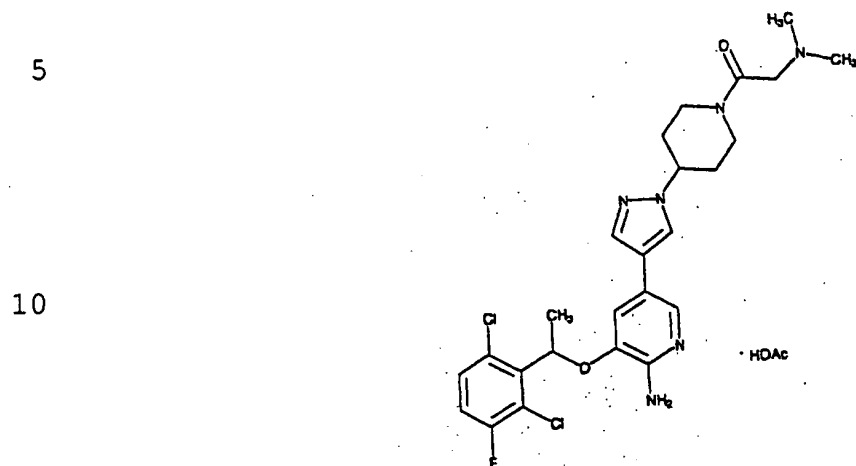


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-ethyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van 1-joodethaan als alkyleringsreagens). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20 δ 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,08 (bs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,14 (m, 3H); LCMS: 478 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM.

25

Voorbeeld 44: 1-[4-(4-(Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-dimethylamino-ethanon

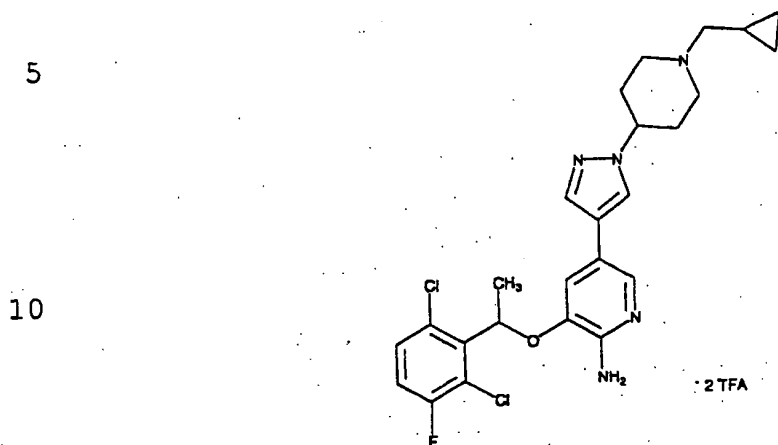


15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 1-[4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-dimethylamino-ethanon (bereid uit 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidine en dimethylamino-azijnzuur met behulp van

20 HOBt/EDC/triethylamine in DMF-oplosmiddel). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,31 (bs, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,20 (m, 4H),

25 2,79 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 535 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01 μM .

Voorbeeld 45: 5-[1-(1-Cyclopropylmethyl-piperidin-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine



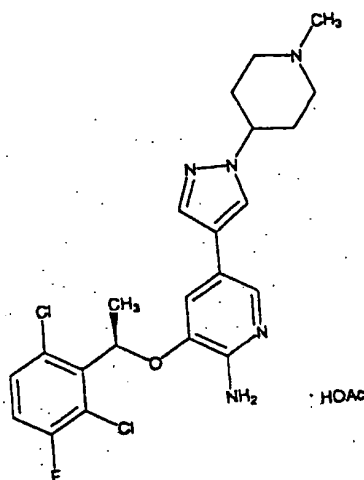
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-cyclopropylmethyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van joodmethyl-cyclopropan als alkyleringsreagens).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,42 (m, 2H); LCMS: 504 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM.

Voorbeeld 46: 3-[(R)-1-(1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy)-5-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

5

10

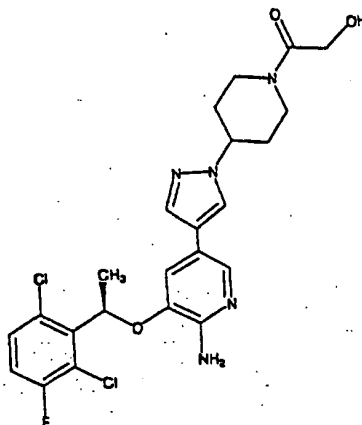


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-methyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,50 (bs, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); LCMS: 464 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM .

Voorbeeld 47: 1-[4[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon

5

10

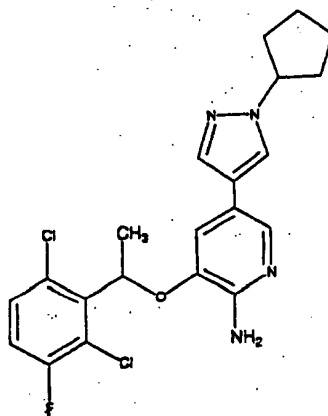


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 7. ¹H
 15 NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s,
 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m,
 1H), 5,00 (bs, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,21 (s,
 1H), 3,70 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,223 (m,
 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); LCMS: 508
 20 [M+1]; c-Met Ki: 0,004 μM.

Voorbeeld 48: 5-(1-Cyclopentyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine

25

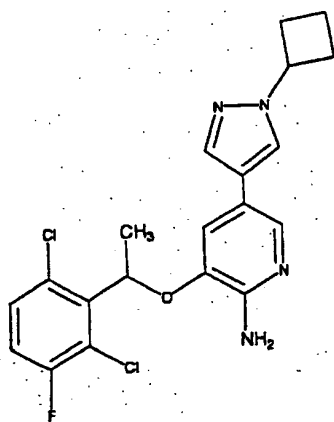
30



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 35 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-cyclopentyl-pipe-

ridine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van broomcyclopentaan als alkyleringsreagens). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,81 (bs, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,71 (m, 4H); LCMS: 435 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μM .

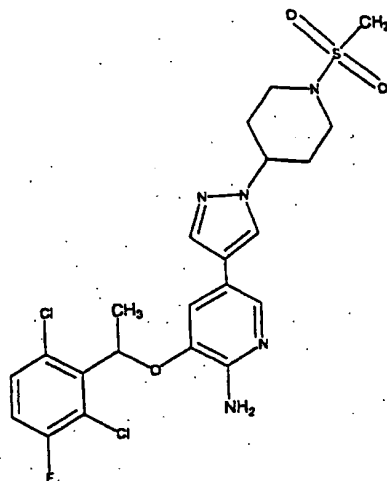
Voorbeeld 49: 5-(1-Cyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-cyclobutyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van broomcyclopentaan als alkyleringsreagens). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,90 (bs, 2H), 4,75 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,88 (m, 5H); LCMS: 421 [M+1]; c-Met Ki: 0,02 μM .

1029809-

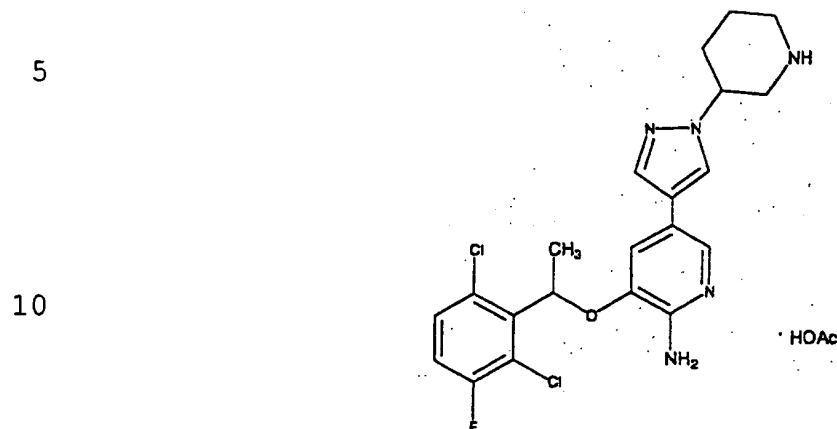
Voorbeeld 50: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-methaansulfonyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine en methylsulfonylchloride. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,82 (bs, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H); LCMS: 528 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,01 μM .

1029809 -

Voorbeeld 51: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



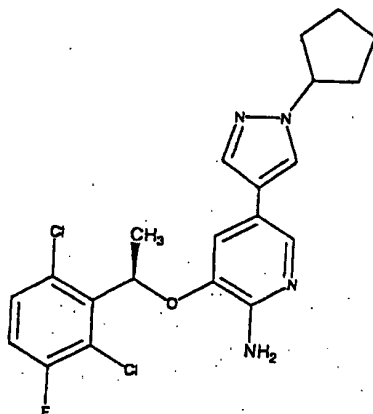
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-
 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-
 2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-[1,3']bipiperidiny-
 1'-carbonzuur-tert-butylester (bereid volgens algemene
 procedure 11 met behulp van 3-hydroxy-piperidine-1-carbon-
 20 zuur-tert-butylester). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s,
 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m,
 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,21 (bs, 2H), 4,26 (m,
 1H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (m,
 4H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H); LCMS: 450
 25 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM.

10298094

Voorbeeld 52: 3-[(R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine

5

10

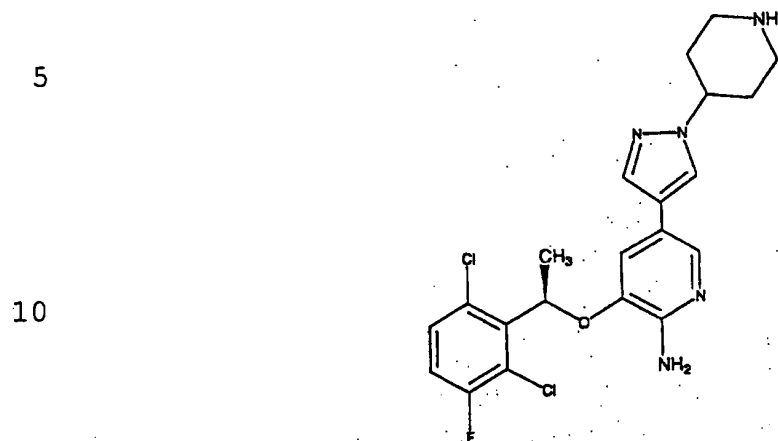


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-cyclopentyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van broomcyclopentaan als het alkyleringsreagens). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,86 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H); LCMS: 435 [M+1]; c-Met Ki: 0,02 μM.

25

1029809-

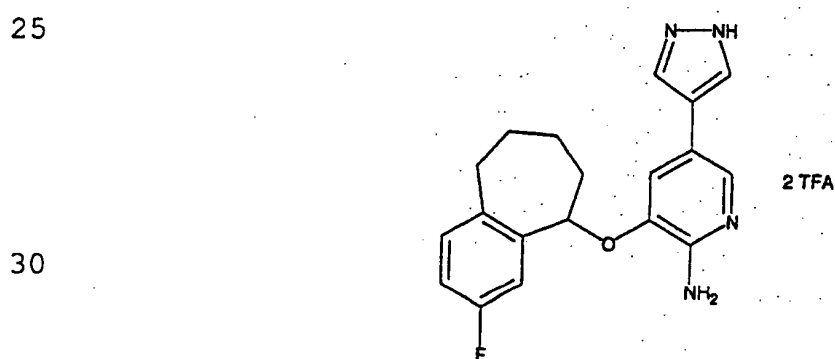
Voorbeeld 53: 3-[(R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,25 (bs, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 8$ Hz, 3H);

20 LCMS: 450 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,003 μM .

Voorbeeld 54: 3-(3-Fluor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-yloxy)-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 5-broom-3-(3-fluor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-yloxy)-pyridin-2-ylamine en 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazool. ^1H NMR

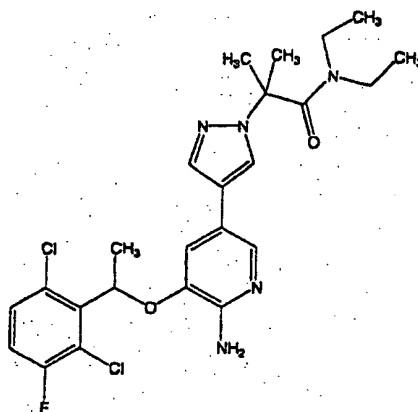
1029809

(400 MHz, DMSO) δ 7,09 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (dt, 1H), 5,03 (d, 1H), 2,16 (t, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (br, 1H), 1,19 (br, 2H), 1,07 (br, 1H), 0,66 (br, 1H); LCMS: 339 [M+1]; c-Met
5 % remming: 21 % μ M.

Voorbeeld 55: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N,N-diethyl-isobutyramide

10

15



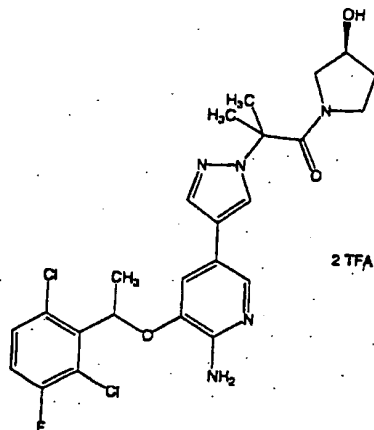
20 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
met behulp van diethylamine als het amine in de laatste
stap. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,78 (d,
1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,90 (d,
1H), 6,09 (q, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,09 (q, 1H), 3,20 (m,
25 1H), 3,16 (d, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s,
6H), 1,18 (m, 1H), 1,10 (t, 1H), 1,01 (br, 2H), 0,60 (br,
2H); LCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,3964 μ M.

1029809

Voorbeeld 56: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-1-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-propan-1-ol

5

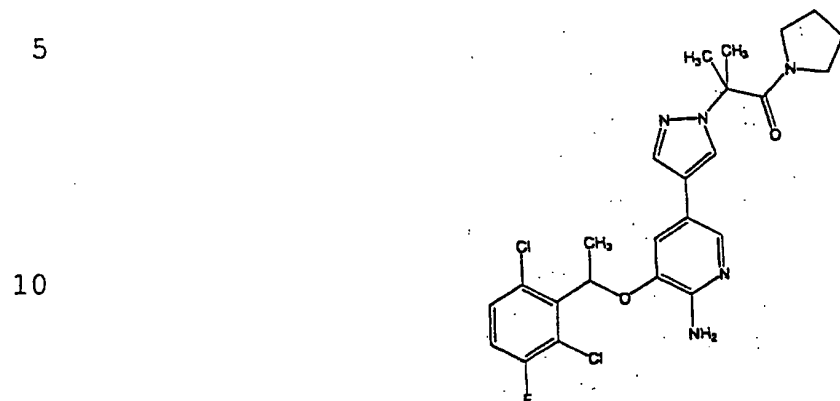
10



15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 met behulp van (3S)-pyrrolidin-3-ol als het amine in de
 laatste stap. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, 1H),
 7,97 (br, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (q, 1H),
 7,47 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,10 (br, 1H),
 20 4,00 (br, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,31 (m, 1H),
 1,85 (d, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,70 (d, 5H), 1,63 (m, 2H);
 LCMS: 522 [M+1]; c-Met Ki: 0,47 μM .

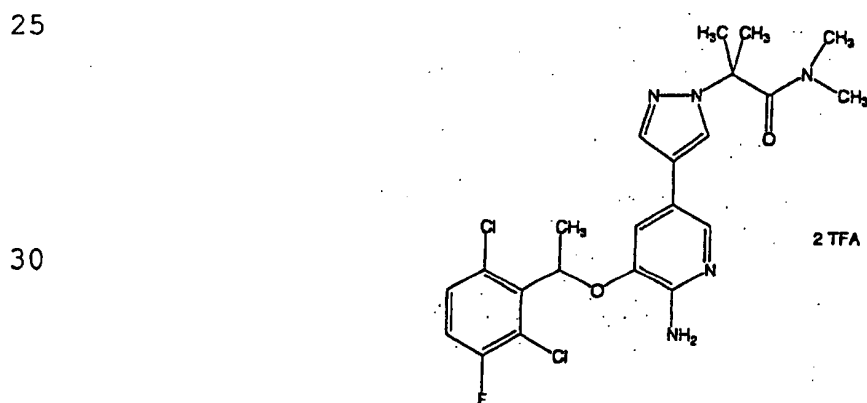
10298094

Voorbeeld 57: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 15 met behulp van pyrrolidine als het amine in de laatste
 stap. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,80 (s,
 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (q, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,92 (s,
 1H), 6,10 (q, 1H), 5,67 (s, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,79 (d,
 3H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (m, 4H); LCMS: 506 [M+1]; c-Met
 20 Ki: 0,425 μM .

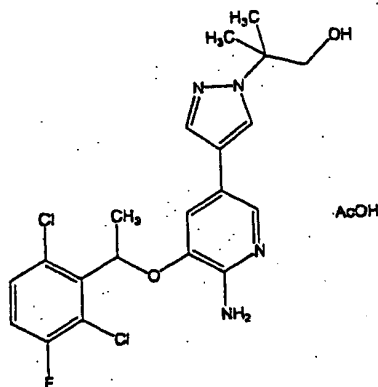
Voorbeeld 58: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-isobutyramide



35 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5
 met behulp van dimethylamine als het amine in de laatste
 stap. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, 1H), 7,79 (d,

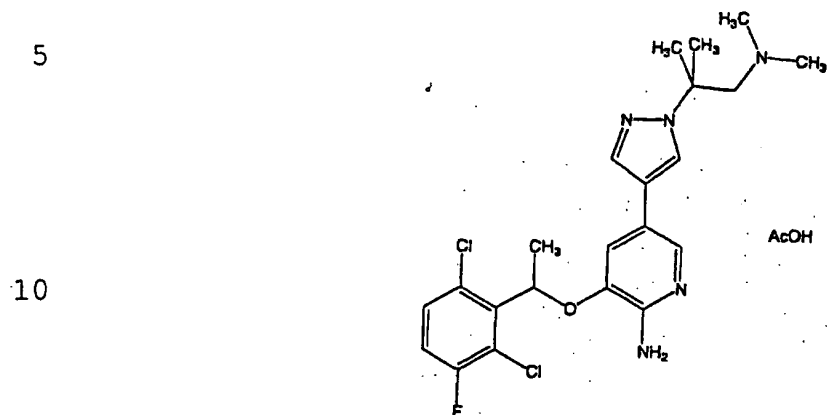
1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,25 (t, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s, 6H); LCMS: 480 [M+1]; c-Met Ki: 0,125 μ M.

5 Voorbeeld 59: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propan-1-ol



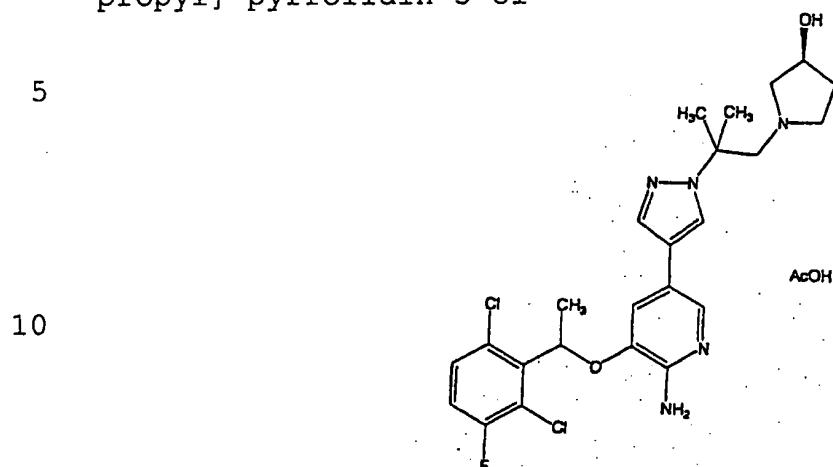
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,06 (q, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,93 (br, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,44 (s, 6H); LCMS: 439 [M+1]; c-Met Ki: 0,014 μ M.

Voorbeeld 60: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 8
 15 met behulp van 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N,N-dimethyl-isobutyramide voor de reductie. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (t, 1H),
 6,87 (s, 1H), 6,06 (q, 1H), 5,62 (s, 2H), 1,80 (s, 6H),
 20 1,78 (d, 3H), 1,48 (s, 6H); LCMS: 466 [M+1]; c-Met Ki:
 0,084 μM.

Voorbeeld 61: (S)-1-[2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propyl]-pyrrolidin-3-ol



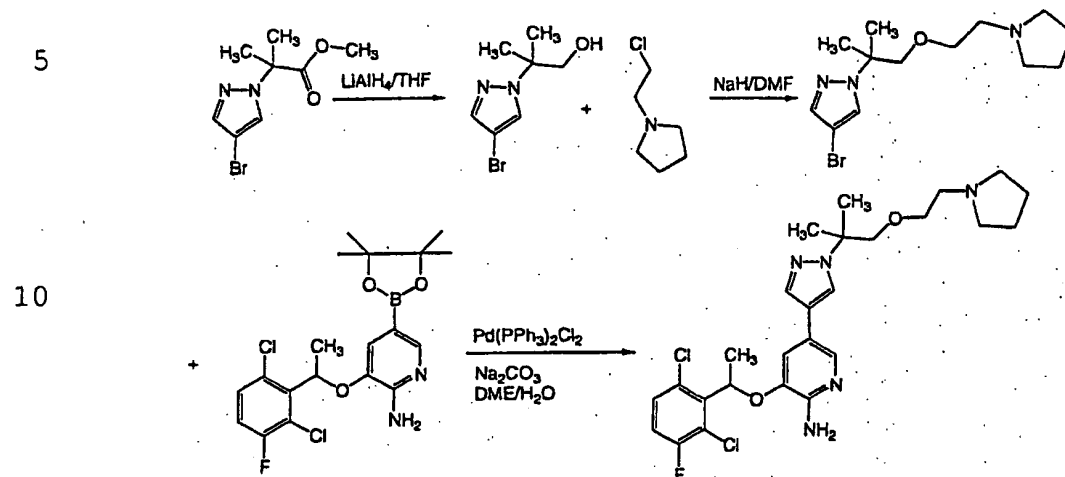
15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 8 met behulp van 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-1-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-propan-1-on voor de re-

20 ductie. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (q, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,52 (br, 1H), 4,00 (br, 1H), 2,75 (br 2H), 2,34 (br, 1H), 2,20 (br, 1H), 2,06 (br, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,39 (br, 1H); LCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,07 μM .

25

1029809-

Voorbeeld 62: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-{1-[1,1-dimethyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyridin-2-ylamine



15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 4-broom-1-[1,1-dimethyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazool, welke als volgt werden bereid:

20 Aan een oplossing van 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propionzuurmethylester (3,00 g, 20,2 mmol) in waternvrije THF (67 ml) werd LiAlH₄ (1,0 M in THF, 22,3 ml) druppel voor druppel onder stikstof toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij omgevingstemperatuur onder stikstof geroerd, en geblust met HCl-oplossing (2 N) in ijsbad tot pH 5. Het product werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde extracten werden gewassen met water, pekcl, en gedroogd boven Na₂SO₄ en verschaften 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propan-1-ol (3,022 g, 68 % opbrengst).

30

Aan een oplossing van 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propan-1-ol (0,50 g, 2,28 mmol) en 1-(2-chloor-ethyl)-pyrrolidine (0,3072 g, 2,28 mmol) werd NaH (60 % in minerale olie, 27,4 mmol) toegevoegd. De reactie werd 0,5 uur bij omgevingstemperatuur onder stikstof geroerd, en vervolgens gedurende de nacht bij 70°C. De reactie werd geblust na afkoelen tot omgevingstemperatuur met de toe-

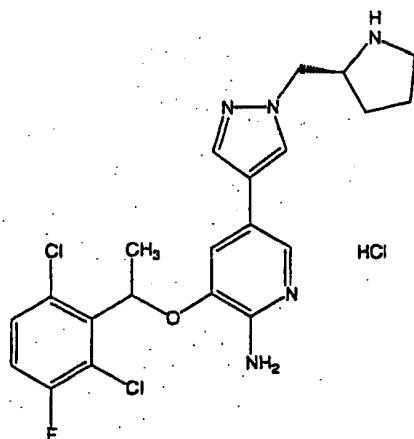
35

1029809-

voeging van water. Het product werd geëxtraheerd met ethylacetaat, en de extracten werden gewassen met water, pekkel, en gedroogd boven Na_2SO_4 . Het ruwe product werd gezuiverd op een omgekeerde fase kolom en verschaftte 4-broom-1-[1,1-dimethyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazool (97,8 mg, 18 % opbrengst).

3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-{1-[1,1-dimethyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyridin-2-ylamine: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,26 (q, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,20 (d, 1H); LCMS: 536 [M+1]; c-Met Ki: 0,229 μM .

Voorbeeld 63: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 11 gevolgd door procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 2-[(R)-4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butylester (bereid volgens algemene procedure 11 met behulp van (R)-2-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butylester). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (br, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,50 (br, 1H), 8,34 (s, 1H),

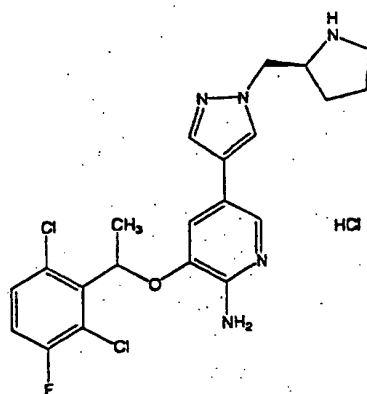
8,27 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,65 (s, 1H),
6,76 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,05 (br, 2H), 4,40 (br, 1H),
3,74 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (d, 3H), 2,16 (m, 1H);
LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,072 μ M.

5

Voorbeeld 64: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-
(1-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-
ylamine

10

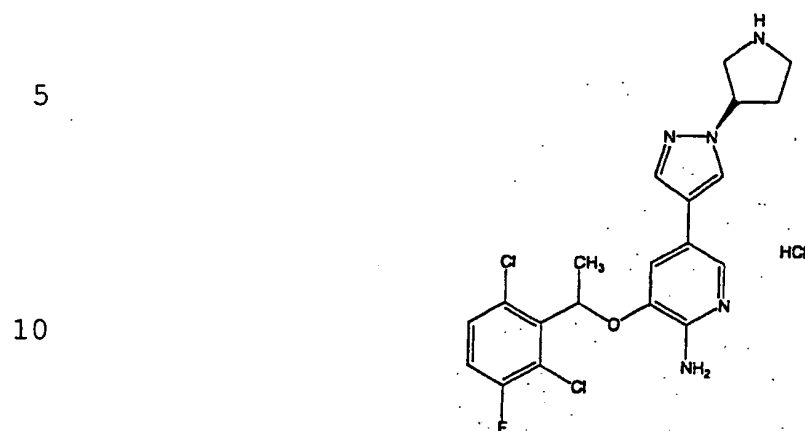
15



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 11
gevolgd door procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-di-
chloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,
2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 2-[(S)-4-(4-
broom-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-pyrrolidine-1-
carbonzuur-tert-butylester (bereid volgens algemene proce-
dure 11 met behulp van (S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-
carbonzuur-tert-butylester). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ
7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, 1H),
6,86 (s, 1H), 6,06 (q, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,96 (d, 2H),
2,76 (m, 2H), 1,79 (d, 6H), 1,60 (m, 3H), 1,33 (m, 1H);
LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,0415 μ M.

30

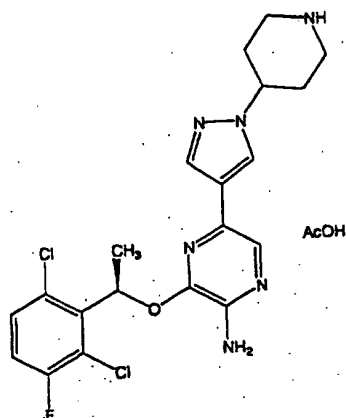
Voorbeeld 65: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-((R)-1-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 11
 15 gevolgd door procedure 6 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine en 3-((S)-4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butyl-
 ester (bereid volgens algemene procedure 11 uitgaande van
 20 (S)-3-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butyl-ester). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,06 (q, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,15 (m,
 25 1H), 1,99 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (d, 3H); LCMS: 436 [M+1]; c-Met Ki: 0,298 μM.

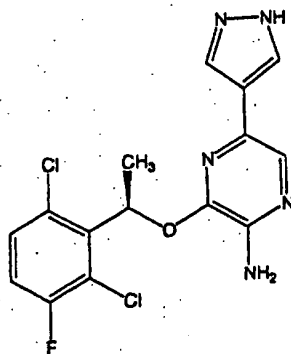
1029809;

Voorbeeld 66: 3-[(R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazin-2-yl-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 12.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,46 (q, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,75 (d, 3H), 1,67 (dd, 1H); LCMS: 451 [M+1]; c-Met Ki: 0,010 μM.

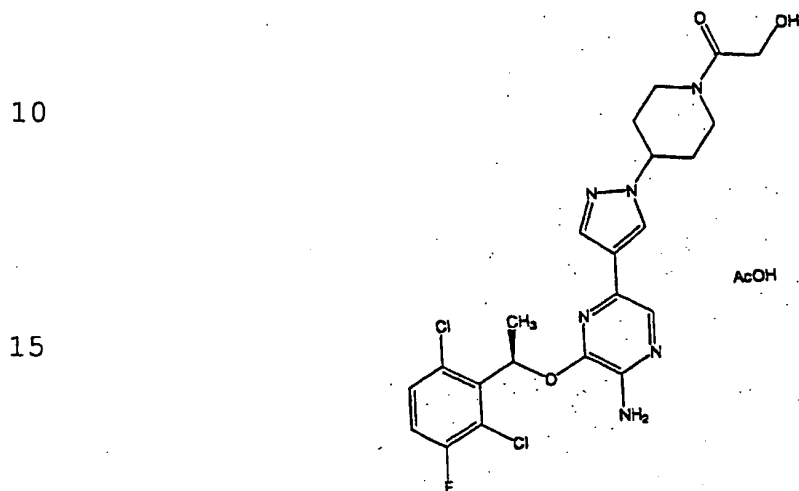
Voorbeeld 67: 3-[(R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrazin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 10 met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine en 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazool-1-carbonzuur-tert-butylester. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s, 1H),

7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,48 (q, 1H), 6,12 (s, 2H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 368 [M+1]; c-Met Ki: 0,065 μ M.

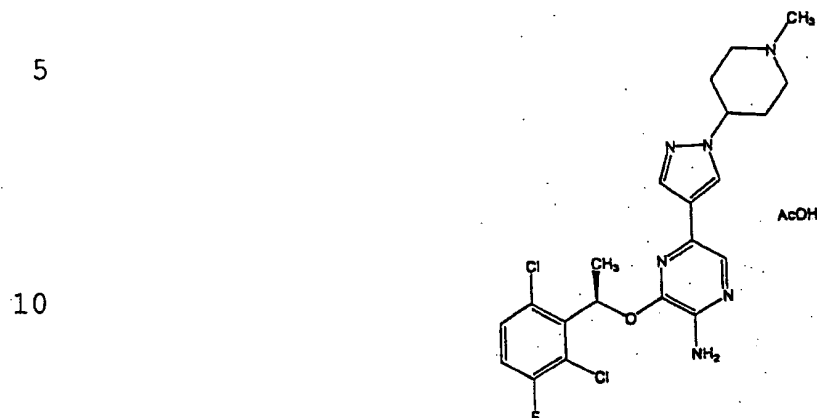
- 5 Voorbeeld 68: 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon



- De titelverbinding werd bereid volgens procedures 6 en 7, met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine als het uitgangsmateriaal. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,46 (q, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,57 (br, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,12 (br, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 509 [M+1]; c-Met Ki: 0,015 μ M.
- 20
- 25

1029809 -

Voorbeeld 69: 3-[(R)-1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyrazin-2-ylamine

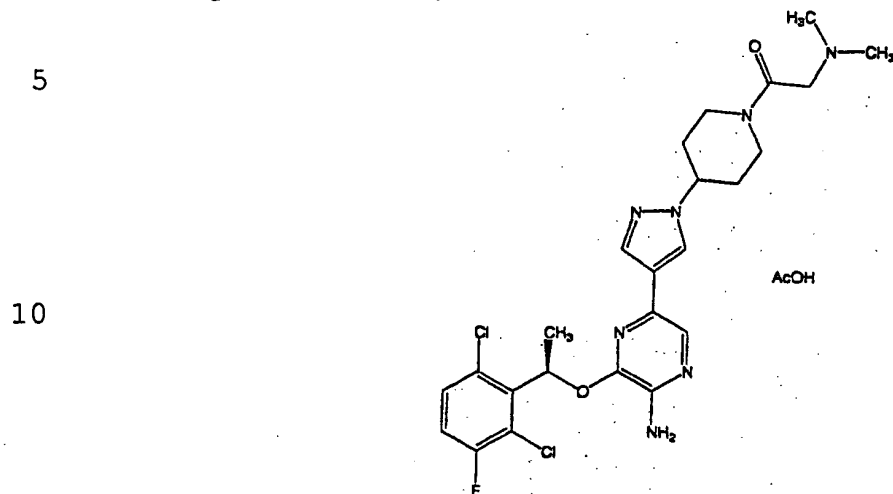


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 6
 15 met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine en 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-1-methyl-piperidine (bereid volgens algemene procedure 11). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,46 (q, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,85 (m, 3H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 465 [M+1]; c-Met Ki: 0,03 μM.

20

1029809-

Voorbeeld 70: 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-dimethylamino-ethanon



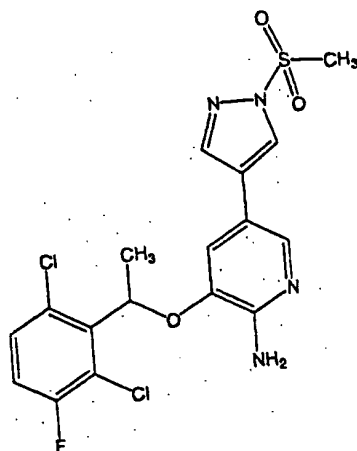
15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 7 met behulp van 3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-pyrazin-2-ylamine gekoppeld met dimethylamino-azijnzuur in aanwezigheid van HOBt/EDC/triethylamine in DMF zoals beschreven in

20 procedure 5 met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamine als het uitgangsmateriaal. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,47 (q, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 536 [M+1]; c-

25 Met Ki: 0,015 μM.

1029809-

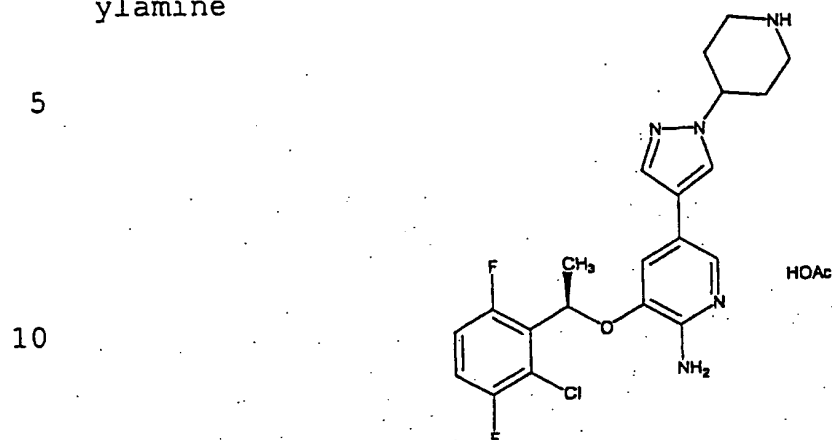
Voorbeeld 71: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methaansulfonyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine en 1-methaansulfonyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazool (bereid uit 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazool gereageerd met methylsulfonylchloride in aanwezigheid van triethylamine in dichloormethaan oplosmiddel). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,09 (q, 1H), 5,79 (bs, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,74 (d, 3H); LCMS: 445 [M+1]; c-Met Ki: 0,17 μM .

1029809-

Voorbeeld 72: 3-[(R)-1-(2-chloor-3,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine

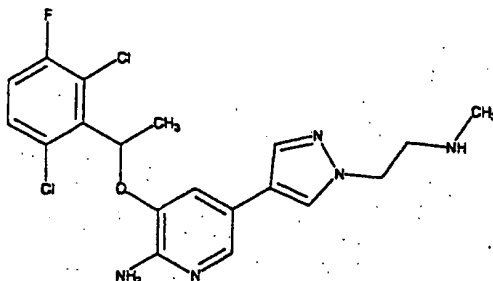


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 5 met behulp van 5-broom-3-[(R)-1-(2-chloor-3,6-difluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine als uitgangsmateriaal (volgens de methoden voor de synthese van 5-broom-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine uit (S)-1-(2-chloor-3,6-difluor-fenyl)-ethanol, verkregen bij SynChem, Inc.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,48 (bs, 2 h, 4,08 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,67 (m, 4H); LCMS: 434 [M+1]; c-Met Ki: 0,09 μM.

Voorbeeld 73: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-methylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

5

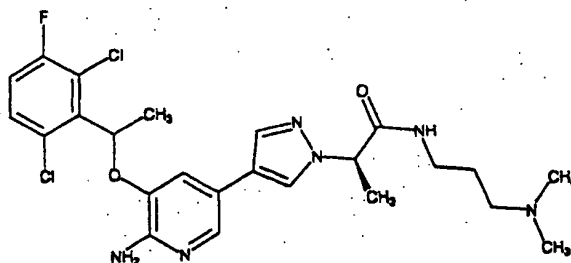
10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 16, gevolgd door 14, met behulp van [2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-ethyl]-methyl-carbaminezuur-tert-butylester als arylhalogenide, en 13. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 7,75 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (dt, $J = 9,16, 4,64$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,84, 7,83$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 6,07 (q, $J = 6,74$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 2,49 (s, 9H), 1,86 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H); LCMS: 424 [M+1]; c-Met Ki: 0,055 μM .

Voorbeeld 74: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-N-(3-dimethyl-amino-propyl)-propionamide

30

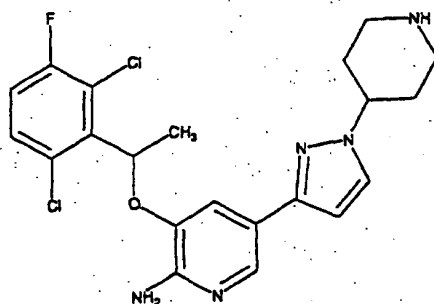


35

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 17, gevolgd door 14 met behulp van 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-N-

(3-dimethylamino-propyl)-propionamide als arylhalogenide, vervolgens 18, vervolgens 13. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,72, 4,93$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8,46$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 4,90 (q, $J = 7,41$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,31 (q, $J = 5,64$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 22,02 (s, 6H), 1,86 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 1,80 (d, $J = 7,33$ Hz, 3H), 1,57 (dt, $J = 12,06, 5,97$ Hz, 2H); LCMS: 523 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μM .

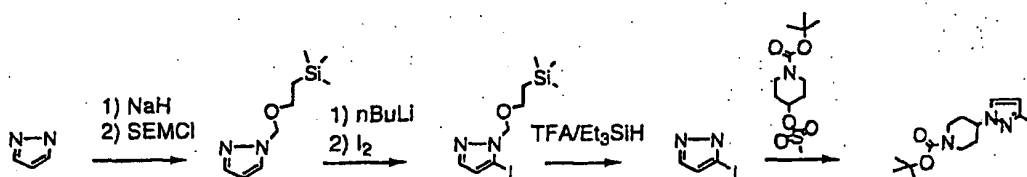
Voorbeeld 75: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 14 met behulp van 4-(3-jood-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester gevolgd door verwijdering van de beschermende groep. Aan 70 mg 4-(3-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-2-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butyl werd 3 ml dichloormethaan toegevoegd gevolgd door 1 ml trifluorazijnzuur bij kamertemperatuur. Na 2 uur roeren was de reactie klaar. Zuivering met behulp van omgekeerde fase HPLC gaf 80 mg witte hygroscopische vaste stof. Omzetting naar de vrije base werd bewerkstelligd door oplossen in dichloormethaan en wassen met natriumbicarbonaat hetgeen leidde tot 17 mg van een witte vaste stof, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-3-yl)-pyri-

din-2-ylamine. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,87 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,04 (q, J = 6,82 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H); LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,038 μM .

Het uitgangsmateriaal, 4-(3-jood-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester werd als volgt bereid:



1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazool: Aan 4,9 g 95 % NaH in minerale olie werd 200 ml THF toegevoegd. Pyrazool (12 g) werd druppelsgewijs toegevoegd in 50 ml THF en 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na afkoelen tot 0°C werd een oplossing van 34,32 ml SEMCI in 50 ml THF druppelsgewijs toegevoegd. Het koelbad werd verwijderd, en de reactie werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd geblust met water, geconcentreerd, verdund met diethylether en gewassen met ammoniumchloride, pekkel, en gedroogd boven natriumsulfaat. Chromatografie met 20-30 % EtOAc/hexanen leidde tot 12 g product. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ ppm 7,55 (dd, J = 5,81, 1,77 Hz, 2H), 6,33 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

5-Jood-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazool:

Aan 2,0 g 1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazool in 40 ml THF werd bij -78°C 4,43 ml 2,5 N nBuLi druppelsgewijs toegevoegd. De oplossing werd een additionele 45 min geroerd. Vervolgens werd jodium (7,67 g) in 20 ml THF druppelsgewijs toegevoegd. Nadat alle jodium was toege-

voegd werd het koelbad verwijderd, en liet men het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur gedurende 2 uur. De reactie werd geblust door toevoeging van enkele ml waterige en H_4Cl (verzadigd). De oplossing werd geconcentreerd, ver-
 5 dund met diethylether, gewassen met waterig natriumsul-
 fiet, water, pekkel en gedroogd boven natriumsulfaat. Chromatografie met 5-10 % EtOAc/hexanen gaf 1,66 g product als een olie. 1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H),
 10 3,53-3,61 (m, 2H), 0,86-0,95 (m, 2H), 0,04 (m, 9H).

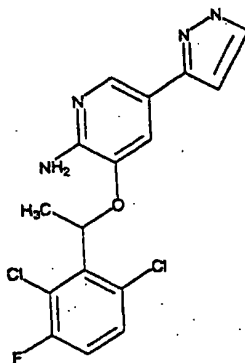
5-Jood-1H-pyrazool: Aan 1,0 g 5-jood-1-(2-trimethylsila-
 nyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazool werd een mengsel van 1,72 ml triethylsilaan en 4 ml TFA bij 0°C toegevoegd. Na toevoe-
 15 ging werd het koelbad verwijderd. Na 1,5 uur werden de op-
 losmiddelen verwijderd en lieten 570 mg van een witte vas-
 te stof achter. 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 7,53
 (m, 1H), 6,51 (m, 1H).

20 4-(3-Jood-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-
butylester: Aan 500 mg 5-jood-1H-pyrazool in 3 ml DMF werd
 54 mg 95 % NaH toegevoegd. Dit werd 5 minuten bij kamer-
 temperatuur geroerd gevolgd door 30 minuten verwarmen tot
 80°C. De oplossing werd afgekoeld tot kamertemperatuur en
 25 417 mg BOC piperidinemesylaat werd toegevoegd. De reactie
 werd gedurende de nacht verwarmd tot 90°C. Nog altijd enig
 jood-pyrazool volgens TLC, dus 100 mg meer mesylaat toege-
 voegd en nog eens 18 uur verwarmd. De reactie werd afge-
 koeld en iets van de DMF werd onder vacuüm verwijderd. De
 30 oplossing werd verdund met ethylacetaat en gewassen met
 natriumbicarbonaat, pekkel, en gedroogd boven natriumsul-
 faat. Verwijdering van oplosmiddel leidde tot een heldere
 olie. Chromatografie met 5, 10, 20 % EtOAc/ CH_2Cl_2 leidde
 tot 180 mg product als een heldere olie. 1H NMR (400 MHz,
 35 CHLOROFORM-D) δ ppm 7,23 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 6,40 (d, J
 = 2,27 Hz, 1H), 4,24 (m, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,02-2,12 (m,
 2H), 1,87 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 9H).

Voorbeeld 76: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-3-yl)-pyridin-2-ylamine

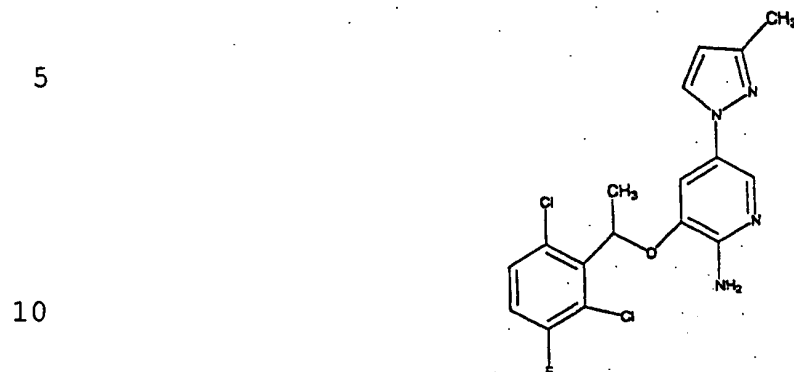
5

10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 10
 15 met behulp van 3-jood-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-
 1H-pyrazool gevolgd door verwijdering van de 2-trimethyl-
 silanyl-ethoxymethyl. Aan 60 mg 3-[1-(2,6-dichloor-3-
 fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxy-
 methyl)-1H-pyrazol-3-yl]-pyridin-2-ylamine in 1 ml di-
 20 chloormethaan werd 60 µl triethylsilaan en 0,5 ml triflu-
 orazijnzuur toegevoegd. Na 4 uur roeren bij kamertempera-
 tuur werd 3 ml toluen toegevoegd, en het oplosmiddel werd
 onder vacuüm verwijderd. De rest werd opgelost in EtOAc en
 gewassen met natriumbicarbonaat. Chromatografie met 10 %
 25 MeOH/40 % EtOAc/50 % CH₂Cl₂ gaf 20 mg van een witte vaste
 stof. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,92 (d, J = 1,52 Hz,
 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,72
 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,90
 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 1,78 (d, J = 6,57 Hz, 3H); LCMS:
 30 367 [M+1]; c-Met Ki: 0,035 µM.

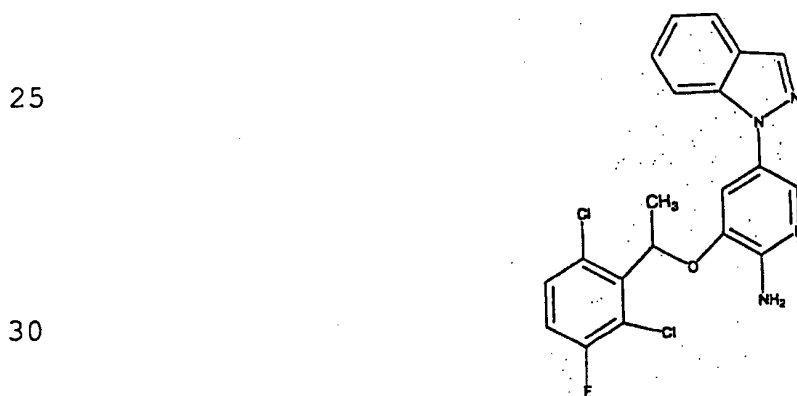
Voorbeeld 77: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(3-methyl-pyrazol-1-yl)-pyridin-2-ylamine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 19. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8,07 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 9,09, 5,05$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 6,17 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,82 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H); LCMS: 381 [M+1]; c-Met Ki: 1,92 μM .

20

Voorbeeld 78: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-indazol-1-yl-pyridin-2-ylamine

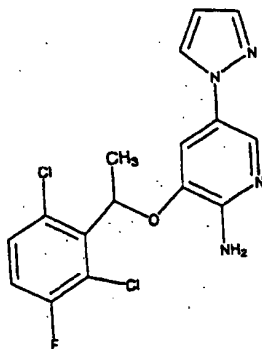


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 19 met behulp van 1H-indazool in plaats van 3-methyl-1H-pyrazool. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,71$ Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H),

1029809-

7,00 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 6,14 (q, $J = 6,40$ Hz, 1H), 1,82 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H); LCMS: 417 [M+1]; c-Met Ki: 1,56 μ M.

Voorbeeld 79: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-pyrazol-1-yl-pyridin-2-ylamine

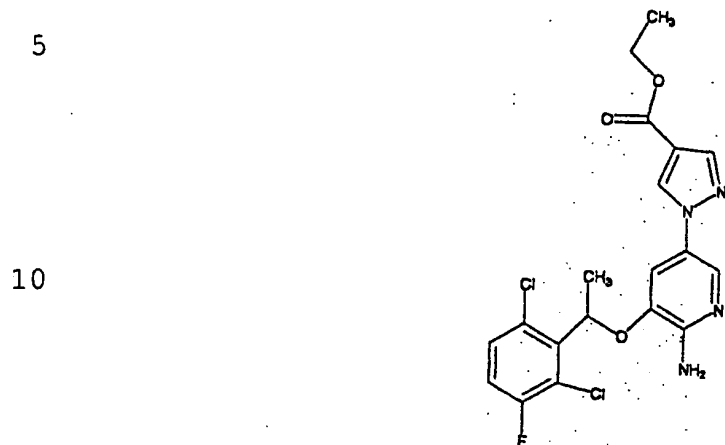


15

De titelverbinding werd bereid volgens procedure 19 met behulp van pyrazool in plaats van 3-methyl-1H-pyrazool. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8,21 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,97, 4,98$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 6,46-6,52 (m, 1H), 6,16 (t, $J = 6,57$ Hz, 1H), 1,81 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H); LCMS: 367 [M+1]; c-Met Ki: 0,87 μ M.

1029809-

Voorbeeld 80: 1-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-1H-pyrazool-4-carbonzuur-ethylester

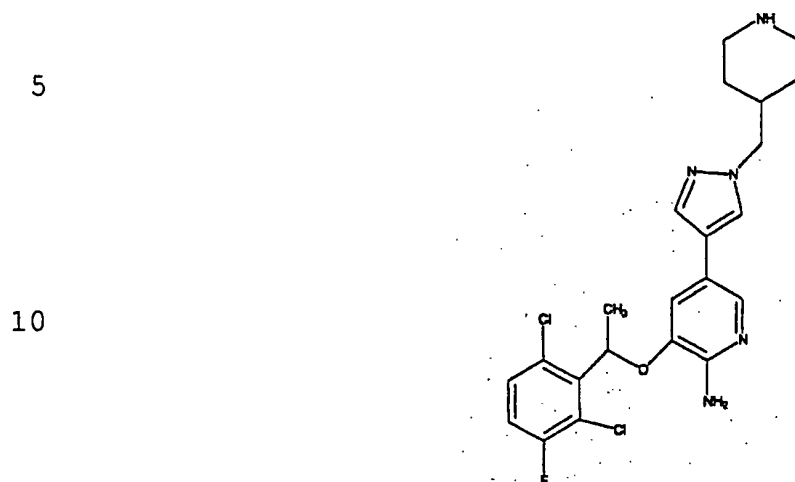


15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 19 met behulp van ethyl-1H-pyrazool-4-carboxylaet in plaats van 3-methyl-1H-pyrazool. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm

20 8,81 (s, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,14 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,07 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,26 (q, J = 7,58 Hz, 4H); LCMS: 439 [M+1]; c-Met Ki: 2,05 μM.

1029809-

Voorbeeld 81: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine



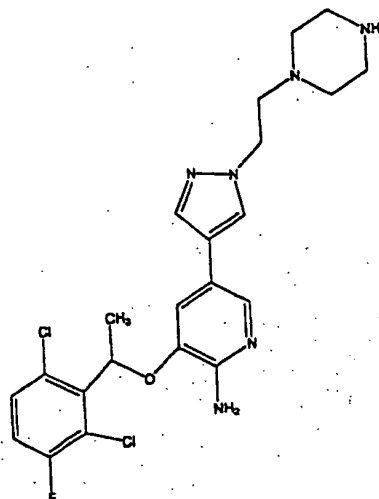
15 De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 4-(4-broom-pyrazol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carbonzuur-tert-butylester (bereid door toepassen van Algemene Procedure 11 en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine, gevolgd door ontscherming (Alge-

20 mene Procedure 3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,06, (s, 1H), 6,23 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 6,82$ Hz, 3H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 3H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,84 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 1,63 (d, $J = 14,40$ Hz, 2H), 1,26-1,37 (m, 2H); LCMS: 464 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,056 μM .

30

1029809-

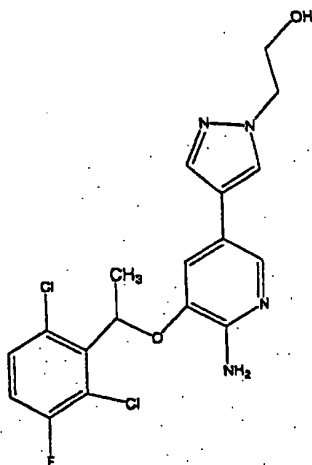
Voorbeeld 82: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-yl-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 4-[2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-ethyl]-piperazine-1-carbonzuur-tert-butylester (bereid met behulp van Algemene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine, gevolgd door ontscherming (Algemene Procedure 3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,27 (q, J = 6,48 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,27 (s, 6H), 3,11 (s, 3H), 1,85 (d, J = 6,82 Hz, 3H); LCMS: 479 [M+1]; c-Met Ki: 0,047 μM .

1029809-

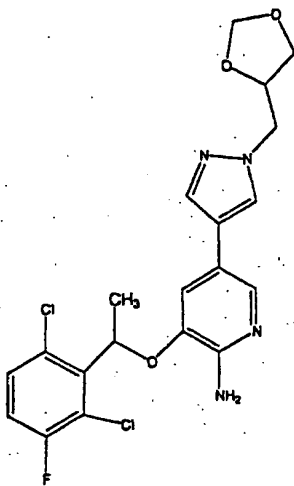
Voorbeeld 83: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-ethanol



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 2-(4-broom-pyrazol-1-yl)-ethanol (bereid met behulp van Procedure 26) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 6,24 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 3,70 (dt, $J = 8,78, 5,46$ Hz, 3H), 1,84 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H); LCMS: 411 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,046 μM .

10298097

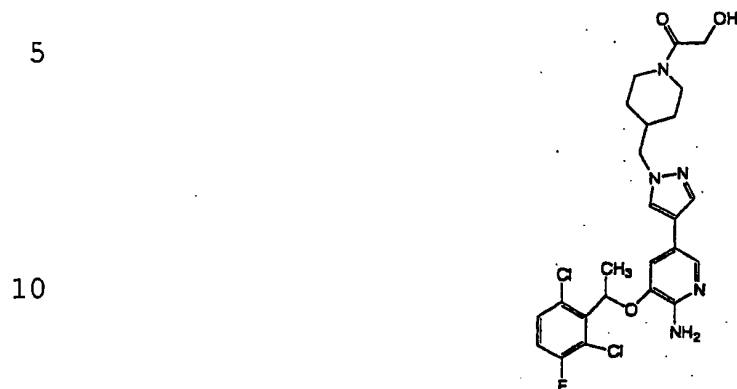
Voorbeeld 84: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-yl-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 4-broom-1-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl-1H-pyrazool (bereid met behulp van Algemene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,49 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,25 (dd, J = 6,95, 2,15 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 16,67 Hz, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 8,34, 6,82 Hz, 2H), 3,65 (ddd, J = 8,21, 6,19, 6,06 Hz, 4H), 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 6,57 Hz, 1H); LCMS: 453 [M+1]; c-Met Ki: 0,061 μM.

1029809-

Voorbeeld 85: 1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-ylmethyl)-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon



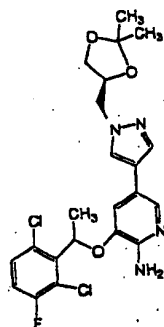
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15
 15 met behulp van 1-[4-(4-broom-pyrazol-1-ylmethyl)-piperidin-1-yl]-2-hydroxy-ethanon (bereid met behulp van Algemeene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,94-
 20 8,00 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,26 (q, J = 6,48 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 12,38 Hz, 1H), 3,97-4,09 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 2,89 (t, J = 12,13 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 12,13
 25 Hz, 1H), 2,03 (ddd, J = 11,05, 7,390, 3,79 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 13,14 Hz, 2H), 1,10-1,18 (m, 1H), 0,98-1,10 (m, 1H); LCMS: 522 [M+1]; c-Met Ki: 0,03 μM.

1029809-

Voorbeeld 86: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

5

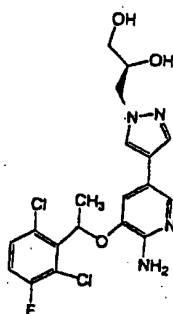
10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15
 15 met behulp van 4-broom-1-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1H-pyrazool (bereid met behulp van Algemene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,85 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,32-4,39 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 4,00 (ddd, J = 8,34, 6,57, 1,26 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 8,65, 5,49, 3,54 Hz, 1H), 1,76-1,84 (m, 4H),
 20 1,28 (d, J = 16,67 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,062 μM .

1029809-

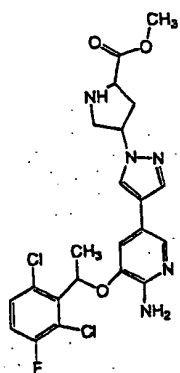
Voorbeeld 87: 3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-propan-1,2-diol



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21.

3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine werd ontschermd met TFA en water. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,96 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 2,78$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,23-6,31 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 3,79$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,64, 7,83$ Hz, 2H), 3,72-3,82 (m, 2H), 3,26-3,37 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H); LCMS: 441 [M+1]; c-Met Ki: 0,028 μM .

Voorbeeld 88: 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylester



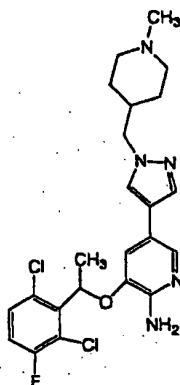
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 4-(4-broom-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-1,2-dicarbonzuur-1-tert-butylester-2-methylester (bereid met behulp van Algemene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine, gevolgd door ontscherming (Algemene Procedure 3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8,09-8,15 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 8,72$ Hz, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,18-6,26 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,67-4,79 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 5H), 3,74 (d, $J = 2,78$ Hz, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,53-2,62 (m, 3H), 2,44 (s, 1H), 1,84 (d, $J = 6,57$ Hz, 6H); LCMS: 494 [M+1]; c-Met Ki: 0,034 μM .

1029809-

Voorbeeld 89: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-methyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine

5

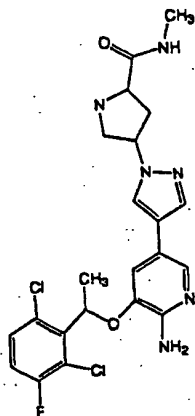
10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 15 met behulp van 4-(4-broom-pyrazol-1-ylmethyl)-1-methyl-piperidine (bereid met behulp van Algemene Procedure 11) en 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-ylamine, gevolgd door ontscherming (Algemene Procedure 3). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,20-6,31 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 3,40 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 3,19-3,29 (m, 3H), 2,78-2,90 (m, 3H), 2,72 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 4H), 1,59-1,71 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H); LCMS: 478 [M+1]; c-Met Ki: 0,024 μM.

1029809-

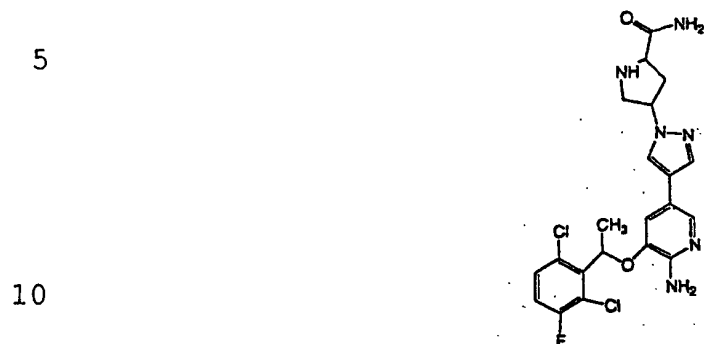
Voorbeeld 90: 4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylamide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 20 met behulp van 4-(4-(6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylester en methylamine. ^1H NMR (400 MHz, DM-SO-D_6) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 4,55$ Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 2H), 7,47 (td, $J = 8,65, 1,39$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 6,16-6,24 (m, 2H), 5,14-5,22 (m, $J = 7,58, 7,26, 7,11, 7,11$ Hz, 1H), 4,42-4,50 (m, 1H), 4,31 (t, $J = 8,59$ Hz, 1H), 3,76-3,83 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,86 (dt, $J = 13,39, 7,83$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 4,42$ Hz, 5H), 2,28-2,39 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 6,57$ Hz, 5H); LCMS: 493 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki : 0,034 μM .

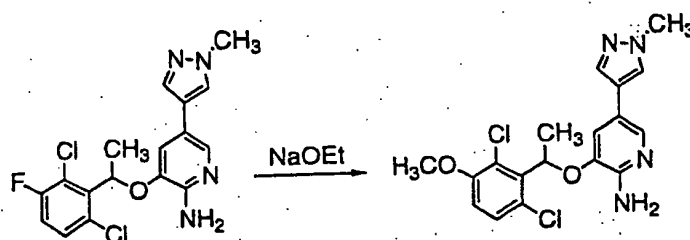
1029809-

Voorbeeld 91: 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuuramide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 20
 15 met behulp van 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl}-pyrazol-1-yl)-pyrrolidine-2-carbonzuurmethylester en amine (2 M ammoniak) in methanol.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,71-7,81 (m, 6H), 7,59 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 8,72 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,27 Hz, 2H), 6,24 (q, J = 6,48 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,32 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 5H); LCMS:
 25 479 [M+1]; c-Met Ki: 0,044 μM.

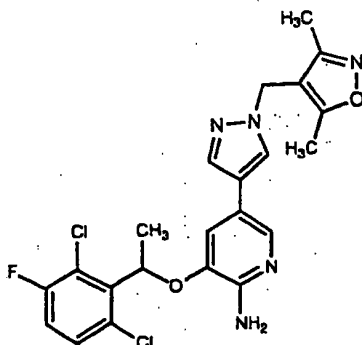
Voorbeeld 92: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 24 met behulp van 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine. Het uitgangsmateriaal kan worden verkregen volgens Voorbeeld I-615 van Amerikaanse octrooiaanvraag serienr. 10/786.610, getiteld "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", ingediend op 26 februari 2004, en overeenkomstige internationale aanvraag PCT/US2004/005495 met dezelfde titel, ingediend op 26 februari 2004, waarvan de beschrijvingen hierin door verwijzing in hun geheel worden opgenomen. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,77 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,08 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H); LCMS: 394 [M+1]; c-Met Ki: 0,012 μM.

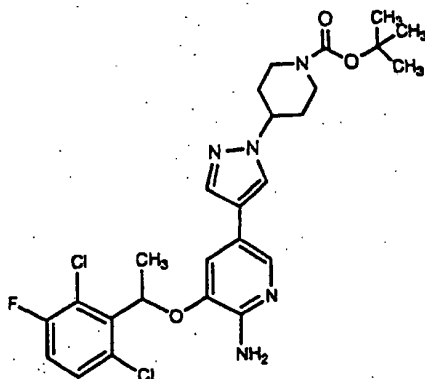
1029809-

Voorbeeld 93: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-{1-[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21 met behulp van 4-(chloormethyl)-3,5-dimethylisoxazool als het alkyleringsmiddel. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1,85 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,03-5,05 (m, 2H), 6,04 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 6,97-7,13 (m, 1H), 7,29 (q, $J = 2,86$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H); LCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,069 μM .

Voorbeeld 94: tert-Butyl-4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylaat



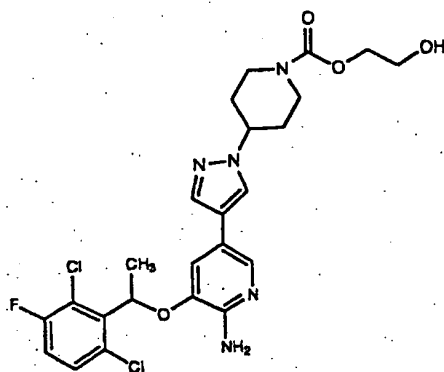
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21 met behulp van tert-butyl-4-methaansulfonaat-1-piperidine-

carboxylaat (procedure 11) als het alkyleringsmiddel. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,47 (s, 9H), 1,85 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 4,14-4,34 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,06 (q, J = 6,82 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,77 Hz, 1H); LCMS: 551 [M+1]; c-Met Ki: 0,035 μM .

10 Voorbeeld 95: 2-Hydroxyethyl-4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylaat

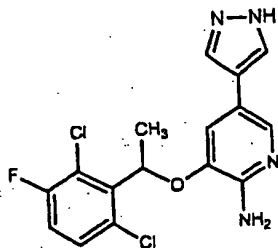
15

20



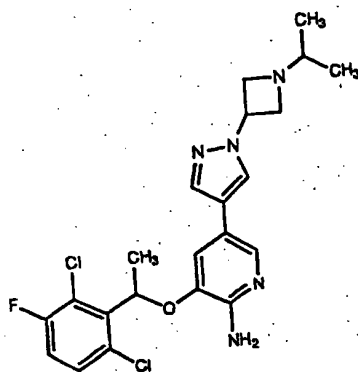
De titelverbinding werd bereid volgens procedures 21 en 22 met behulp van ethyleencarbonaat als het acylerings-
 25 middel. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,82 (d, J = 4,04 Hz, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,09 (d, J = 13,39 Hz, 2H), 4,27-4,40 (m, 1H), 4,78 (t, J = 5,56 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,74 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H); LCMS: 539 [M+1]; c-Met Ki: 0,01 μM .

Voorbeeld 96: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21.
¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,60 (s, 1H), 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,06 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,80 (d, J = 1,52 Hz, 1H); LCMS: 368 [M+1]; c-Met Ki: 0,035 μM.

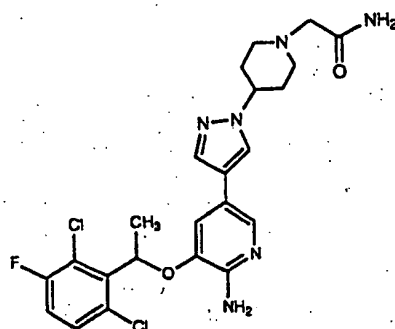
Voorbeeld 97: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-(1-isopropylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2 met behulp van 2-joodpropaan als het alkyleringsmiddel. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,28 (t, 2H), 3,62 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 4,7804,91 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 6,08 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz,

1H), 7,55 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H); LCMS: 465 [M+1]; c-Met Ki: 0,03 μ M.

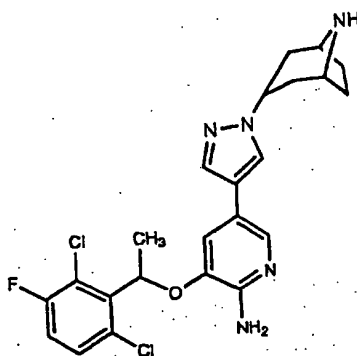
- 5 Voorbeeld 98: 2-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl]aceetamide



De titelverbinding werd bereid volgens procedures 21 en 22 met behulp van 2-broomaceetamide als het alkyle-ringsmiddel. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,16-2,31 (m, 2H), 2,83-2,88 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 4,04-4,17 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,74 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H); LCMS: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,007 μ M.

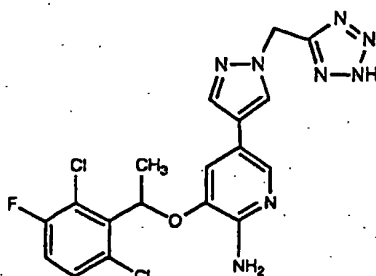
1029809-

Voorbeeld 99: 5-[1-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine



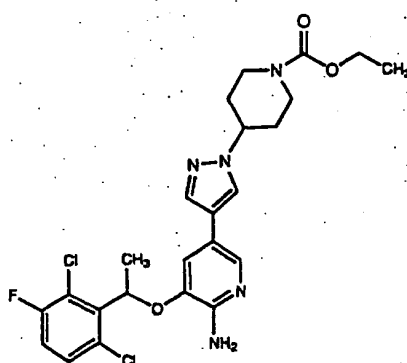
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21 met behulp van 3-methaansulfonyloxy-8-azabicyclo[3.2.1]octaan-8-carbonzuur-tert-butylester als het alkyleringsmiddel. Het uitgangsmateriaal werd verkregen door tert-butyl-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octaan-8-carboxylaat (commercieel verkrijgbaar bij Fluka) te reduceren met NaBH₄/ethanol om tert-butyl-3-hydroxy-8-azabicyclo[3.2.1]octaan-8-carboxylaat te verkrijgen waaruit de overeenkomstige methaansulfonyloxyverbinding werd bereid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,87-2,11 (m, 7H), 3,69-3,78 (m, 2H, 4,08 (d, J = 7,07 Hz, 1H), 4,51-4,67 (m, 1H), 6,14 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H);); LCMS: 477 [M+1]; c-Met Ki: 0,005 μM.

Voorbeeld 100: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-(2H-tetrazol-5-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21 met behulp van 5-chloormethyl-1(2)-tetrazool als het alkyleringsmiddel. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 5,74 (s, 2H), 6,25 (q, J = 6,48 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,01 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H); LCMS: 450 [M+1]; c-Met Ki: 0,04 μM .

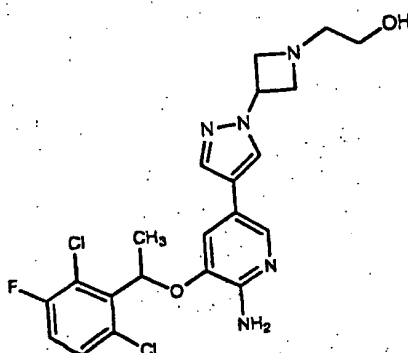
Voorbeeld 101: Ethyl-4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidine-1-carboxylaat



De titelverbinding werd bereid volgens procedures 21 en 22 met behulp van ethylchloorformiaat als het acyleeringsmiddel. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,19 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,57 Hz,

3H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 2H), 4,05 (q, $J = 7,07$ Hz, 4H), 4,29-4,47 (m, 1H), 6,17 (q, $J = 6,32$ Hz, 1H), 6,50-6,88 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,58 (q, $J = 4,55$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H); LCMS: 523 [M+1]; c-Met Ki: 0,019 μ M.

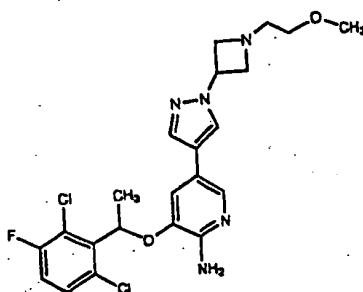
Voorbeeld 102: 2-[3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl]ethanol



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2 met behulp van methylbroomacetaat als het alkyleringsmiddel vervolgens met behulp van LiBH_4 als het reductiemiddel om de methylester te reduceren tot alcohol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,83 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 3,02 (t, $J = 5,81$ Hz, 2H), 3,75 (q, $J = 5,73$ Hz, 2H), 3,88-3,99 (m, 2H), 4,18-4,28 (m, 2H), 4,78 (t, $J = 5,18$ Hz, 1H), 5,31-5,42 (m, $J = 7,96, 7,96$ Hz, 1H), 6,19 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 7,43-4,51 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); LCMS: 467 [M+1]; c-Met Ki: 0,05 μ M.

1029809-

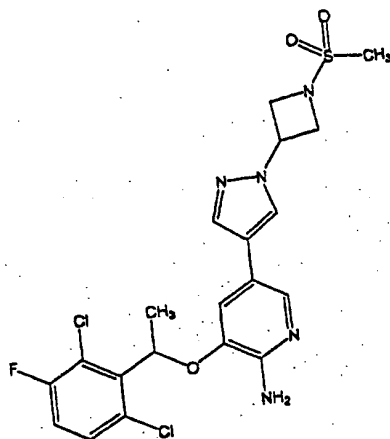
Voorbeeld 103: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-{1-[1-(2-methoxyethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2 met behulp van 2-broomethylmethylether als het alkyl-
 15 ringsmiddel. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,68 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 4,85-4,97 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 6,08 (q, J = 6,40 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H),
 20 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H); LCMS: 481 [M+1]; c-Met Ki: 0,07 μM .

1029809-

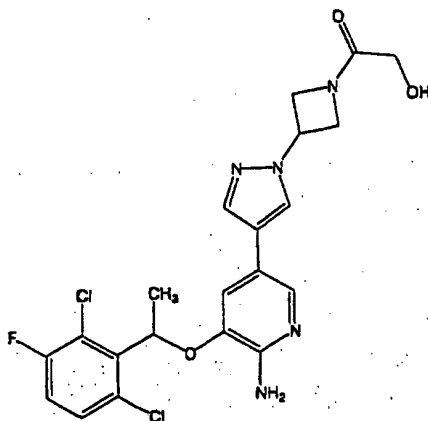
Voorbeeld 104: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-{1-[1-(2-methylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-pyridine-2-amine



15 verbinding werd bereid volgens procedure 2. De laatste
alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 2-11 (1 molequi-
valent) op te lossen in DMF (3 ml). Sulfonylchloride (1
molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden
toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur ge-
20 roerd. De algemene opwerkomsandigheden werden vervolgens
gevolgd (procedure 2) en leverden titelverbinding in 30 %
opbrengst. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-D) δ ppm 1,85 (d, J
= 6,82 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,35-4,45 (m, 4H), 4,83 (s,
2H), 5,06 (ddd, J = 14,02, 7,83, 6,44 Hz, 1H), 6,06 (q, J
25 = 6,82 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m,
1H), 7,31 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,64
(s, 1H), 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H); LCMS: 499,85 [M+1]; c-
Met Ki: 0,036 μM.

1029809-

Voorbeeld 105: 2-[3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl]-2-oxoethanol



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2.

15 De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 2-11 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). 2-Chloor-2-oxoethylacetaat (1 molequivalent) en triethylamine (5 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De algemene opwerkomsandigheden

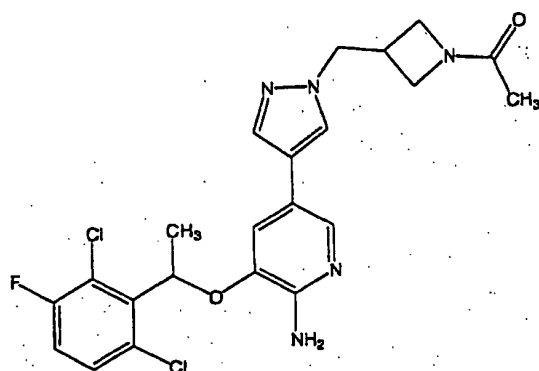
20 werden vervolgens gevolgd (procedure 2) en leverden 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl]-2-oxoethylacetaat in 27 % opbrengst. De verbinding werd opgelost in MeOH/H₂O (4:1) en vervolgens werd kaliumhydroxide (1 molequivalent)

25 toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur werden H₂O en EtOAc toegevoegd en de organische fase geëxtraheerd, gedroogd (Na₂SO₄), geconcentreerd, en vervolgens gezuiverd met behulp van preparatieve HPLC en leverde de titelverbinding in 68 % opbrengst. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆)

30 δ ppm 1,84 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,32-4,44 (m, 2H), 4,64 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 6,23 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,47 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,09, 5,05 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 8,17 (s, 1H); LCMS: 479,90

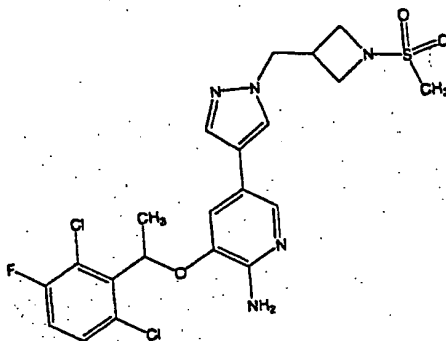
35 [M+1]; c-Met Ki: 0,022 μM.

Voorbeeld 106: 5-{1-[(1-Acetylazetidin-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1. De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 1-10 (1 molequivalent) op te lossen in dichloormethaan (3 ml). Azijnzuuranhydride (1,1 molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd vervolgens geconcentreerd en gezuiverd met behulp van flashchromatografie (gradiënt 50 % EtOAc/hexanen-100 % EtOAc) en leverde de titelverbinding in 89 % opbrengst. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,71 (d, J = 2,78 Hz, 3H), 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,60, 5,56 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 2H), 4,13 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,77 Hz, 1H); LCMS: 477,90 [M+1]; c-Met Ki: 0,029 μM.

Voorbeeld 107: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-(1-{[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]methyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-amine



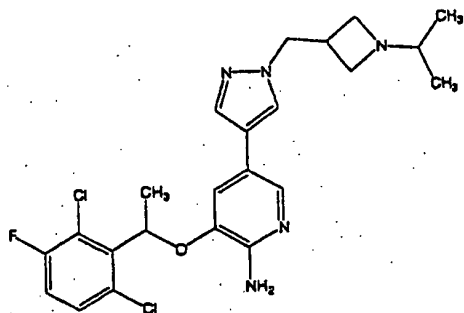
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1.

15 De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 1-10 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). Sulfonylchloride (1 molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De algemene opwerkomsandigheden werden

20 vervolgens gevolgd (procedure 1) en leverden de titelverbinding in 54 % opbrengst. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,85 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,08, 6,06$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 8,34$ Hz, 2H), 4,37 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,14 (q,

25 $J = 6,40$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,79 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H); LCMS: 514,10 [M+1]; c-Met Ki: 0,044 μM .

Voorbeeld 108: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-[(1-isopropylazetidin-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



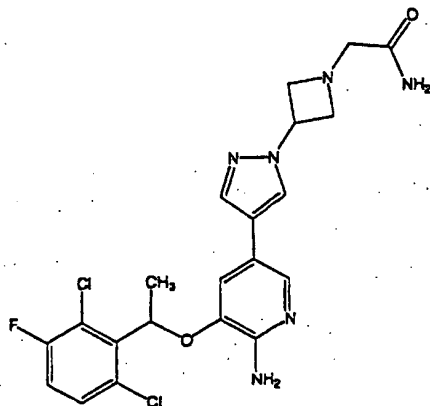
De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1. De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 1-10
 15 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). 2-Joodpropaan (1 molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij 50°C geroerd. De algemene opwerkstandigheden werden vervolgens gevolgd (procedure 1) en leverden titelverbinding in
 20 15 % opbrengst. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,80 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 1,79 (d, J = 6,32 Hz, 3H), 2,18 (ddd, J = 12,25, 6,32, 6,19 Hz, 1H), 2,65 (td, J = 13,45, 6,19 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 5,31 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,69 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,07 *q, J = 6,65
 25 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H); LCMS: 478,20 [M+1]; c-Met Ki: 0,057 μM.

1029809-

Voorbeeld 109: 2-[3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-[(1-isopropylazetidin-3-yl)-methyl]-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl]acetamide

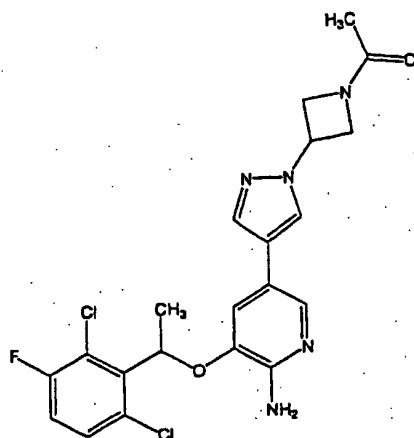
5

10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2.
 15 De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 2-11
 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). 2-Joodpropan (1 molequivalent) en triethylamine (5 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De algemene opwerkstandigheden
 20 werden vervolgens gevolgd (procedure 2) en leverden titelverbinding in 23 % opbrengst. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,78 (t, J = 7,58 Hz, 2H), 4,95 (qd, J = 6,86, 6,69 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 6,08 (q, J = 6,65 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H); LCMS: 478,90 [M+1]; c-Met Ki: 0,021 μM.

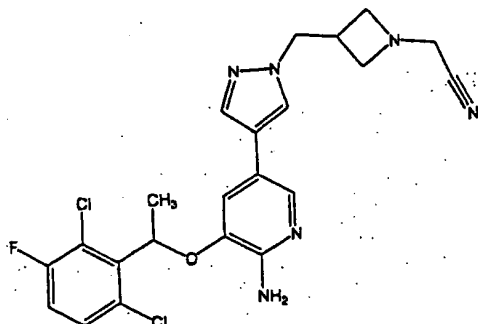
Voorbeeld 110: 5-[1-(1-Acetylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 2. De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 2-11 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). Azijnzuuranhydride (1 molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De algemene opwerkomstandigheden werden vervolgens gevolgd (procedure 2) en leverden titelverbinding in 9 % opbrengst. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 1,80 (s, 3H), 4,08 (dt, $J = 9,35, 4,67$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 9,09$ Hz, 1H), 4,36 (ddd, $J = 8,97, 4,42, 4,29$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 8,46$ Hz, 1H), 5,20 (ddd, $J = 13,26, 7,96, 5,31$ Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,08 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,09, 5,05$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H); LCMS: 464,10 [M+1]; c-Met Ki: 0,021 μM .

1029809-

Voorbeeld 111: {3-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl]azetidin-1-yl}acetonitril

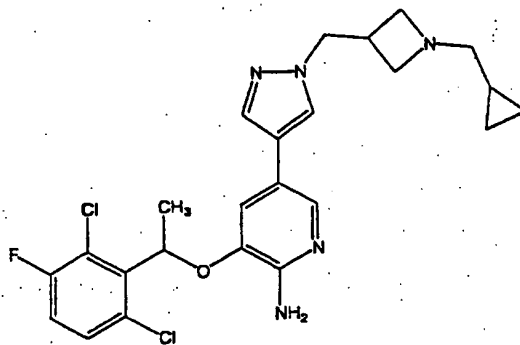


De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1. De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 1-10 (1 molequivalent) op te lossen in dichloormethaan (3 ml). Broomacetonitril (1 molequivalent) en triethylamine (3 molequivalenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De algemene opwerkomsandigheden werden vervolgens gevolgd (procedure 1) en leverden titel-
 20 verbinding in 51 % opbrengst. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,80 (ddd, $J = 13,14, 7,33, 5,81$ Hz, 1H), 3,08 (t, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,25 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,07 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H),
 25 7,43 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,52$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H); LCMS: 475,10 $[\text{M}+1]$; c-Met Ki: 0,037 μM .

Voorbeeld 112: 5-(1-([1-(Cyclopropylmethyl)azetidin-3-yl]-methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)-ethoxy]pyridine-2-amine

5

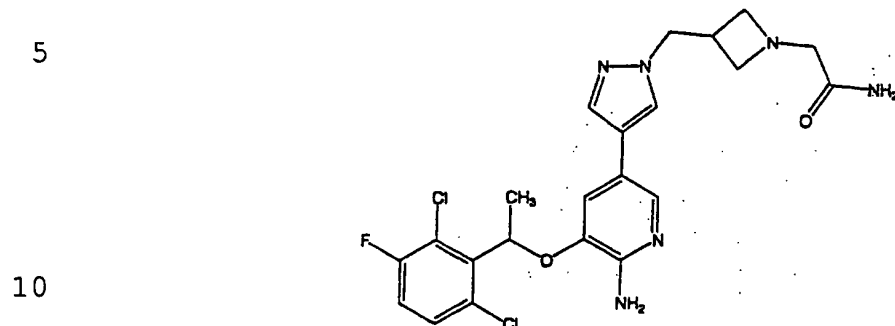
10



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1.
 15 De laatste alkyleringsprocedure werd uitgevoerd door 1-10
 (1 molequivalent) op te lossen in DMF (3 ml). Broomcy-
 clopropaan (1 molequivalent) en triethylamine (3 molequi-
 valenten) werden toegevoegd en de reactie 16 uur bij ka-
 mertemperatuur geroerd. De algemene opwerkomstandigheden
 20 werden vervolgens gevolgd (procedure 1) en leverden titel-
 verbinding in 36 % opbrengst. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ
 ppm 0,03 (q, $J = 4,80$ Hz, 2H), 0,34 (ddd, $J = 8,08$, 5,68,
 4,17 Hz, 2H), 0,62-0,72 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 6,82$ Hz,
 3H), 2,18 (d, $J = 6,57$ Hz, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,90
 25 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 7,20$ Hz, 2H), 4,23 (d,
 $J = 7,33$ Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,07 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H),
 6,86 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 h), 7,43 (t, $J = 8,72$ Hz, 1H),
 7,51 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,97$, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J
 = 1,77 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H); LCMS: 490,10 $[\text{M}+1]$; c-Met
 30 Ki: 0,047 μM .

1029809-

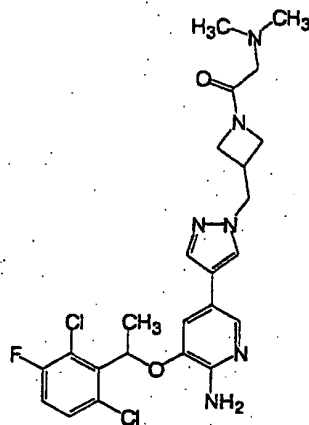
Voorbeeld 113: 2-{3-[(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)methyl]-azetidin-1-yl}acetamide



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,91 (s, 2H), 3,02 (t, J = 6,58 Hz, 2H), 3,29 (td, J = 7,07, 2,53 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,74 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 19,45 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H); LCMS: 493 [M+1]; c-Met Ki: 0,035 μM .

1029809-

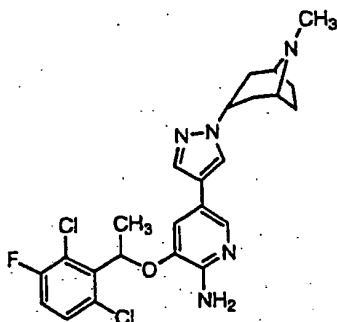
Voorbeeld 114: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-({1-((dimethylamino)acetyl)azetidin-3-yl)methyl}-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,13 (d, J = 2,02 Hz, 6H), 2,85 (d, J = 2,78 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 9,60, 5,31 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 8,97 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,73 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,02 Hz, 1H); LCMS: 521,10 $[\text{M}+1]$.

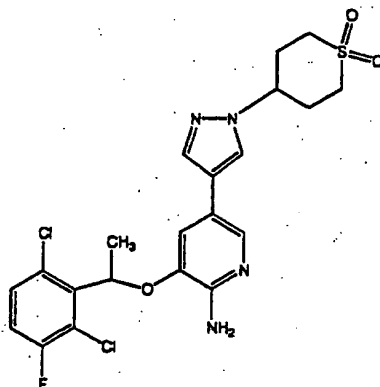
10298097

Voorbeeld 115: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedures 21 en 22. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,72-1,84 (m, 2H), 1,86 (d, J = 6,82 Hz, 3H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,08-2,25 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 4,43-4,60 (m, 1H), 6,17 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,11-7,29 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 8,84, 4,80 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); LCMS: 491 [M+1]; c-Met Ki: 0,009 μM .

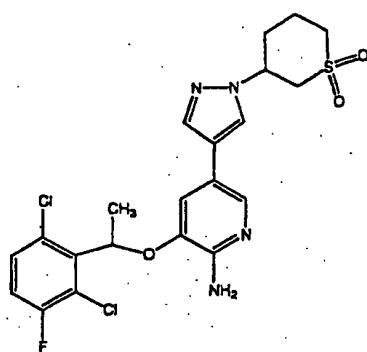
Voorbeeld 116: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94 (d, J = 6,57 Hz, 3H),

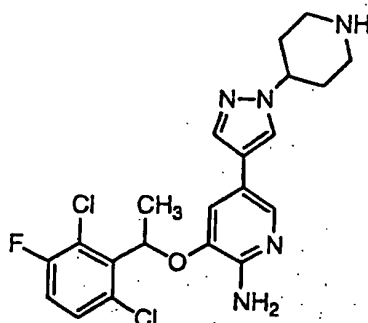
2,44 (d, $J = 13,90$ Hz, 2H), 2,53-2,70 (m, 2H), 4,53-4,66 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 2H), 6,35 (q, $J = 6,15$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,59, 4,55$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H); LCMS: 500 [M+1]; c-Met Ki: 0,017 μ M.

Voorbeeld 117: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-amine



20. De titelverbinding werd bereid volgens procedure 21. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94 (d, $J = 6,57$ Hz, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H), 3,07-3,21 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,61 (t, $J = 12,76$ Hz, 1H), 4,73-4,82 (m, 1H), 6,35 (q, $J = 6,57$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,97, 4,93$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,96 (s, 2H); LCMS: 500 [M+1]; c-Met Ki: 0,014 μ M.

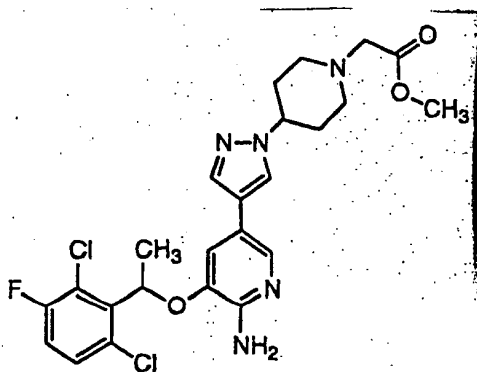
Voorbeeld 118: 3-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-amine



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 23.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,65-1,76 (m, 2H), 1,79 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 2H), 3,01 (d, J = 12,38 Hz, 2H), 4,03-4,23 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,07 (q, J = 6,57 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H); LCMS: 451 [M+1].

Voorbeeld 119: Methyl-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-Dichloor-3-fluorfenyl)ethoxy]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-yl]acetaat



De titelverbinding werd bereid volgens procedure 23.

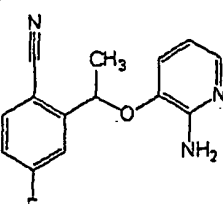
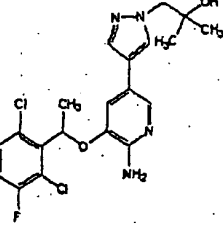
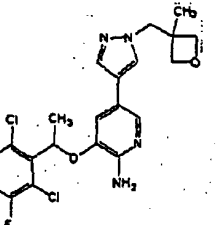
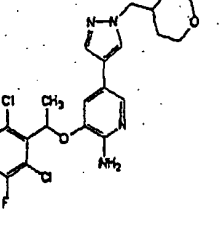
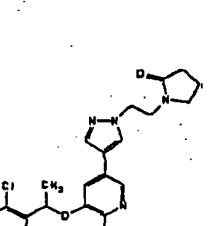
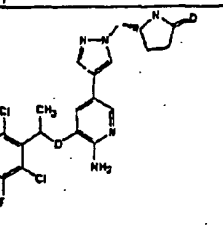
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,83 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,01-2,21 (m, 4H), 2,32-2,49 (m, 2H), 3,05 (d, J = 11,87 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,98-4,23 (m, 1H),

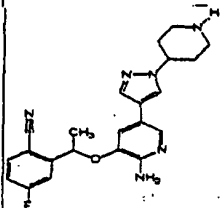
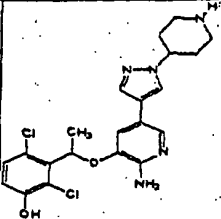
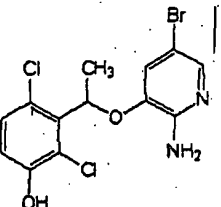
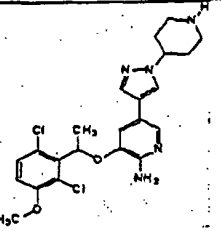
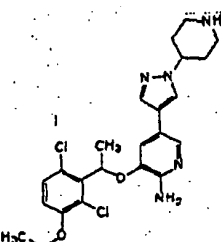
1029809 =

4,76 (s, 2H), 6,05 (q, $J = 6,82$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 6,96-7,09 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,84, 4,80$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,77$ Hz, 3H); LCMS: 523 [M+1].

Nr.	Structuur	Naam	Met Ki (μ M)	Proce- dure	¹ H-NMR	MS m/z
120		4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carbonzuurdime-thylamide	Ki 0,016	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,11 (bs, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (d, 3H)	521 [M+1]
121		3-[1-(2,6-Dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-5-[1-(1-ethansulfonyl-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine	Ki 0,016	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,92 (bs, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,40 (t, 3H)	543 [M+1]
122		4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidine-1-carboxzuur-(2-hydroxy-ethyl)-amide	Ki 0,150	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,20 (bs, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,345 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,92 (d, 3H)	537 [M+1]
123		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-morpholin-4-yl-ethanon	Ki 0,013	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 6,33 (bs, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (d, 3H)	578 [M+1]

124		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-methoxy-ethanon	Ki 0,014	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (1H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,86 (d, 3H)	522 [M+1]
125		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-ethanon	Ki 0,014	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,07 (bs, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	562 [M+1]
126		1-[4-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichloro-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-diethyl-amino-ethanon	Ki 0,015	7	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,19 (bs, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,79 m 1H), 2,62 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, 3H)	564 [M+1]
127		3-[1-(2-Broom-5-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine			¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,62 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (m, 1 h, 6,54 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,75 *bs, 2H), 1,64 (d, 3H)	311 [M+1]
128		3-[1-(2-Broom-5-fluor-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,349		¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (bs, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (d, 3H)	460 [M+1]

129		2-[1-(2-Amino-pyridin-3-yloxy)-ethyl]-4-fluor-benzonitril	Ki 6,46		¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,75 (d, 3H)	257 [M+1]
130		1-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-2-methyl-propan-2-ol	Ki 0,045	27	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,67 (bs, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,06 (s, 6H)	439 [M+1]
131		3-[1-(2,6-Dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-5-[1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine	Ki 0,050	27	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,26 (s, 3H)	451 [M+1]
132		3-[1-(2,6-Dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-5-[1-(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine	Ki 0,042	27	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,79 (bs, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)	465 [M+1]
133		1-[2-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-yl)-ethyl]-pyrrolidin-2-on	Ki 0,105	27	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,82 (bs, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,87 (m, 5H)	478 [M+1]
134		5-(4-(6-Amino-5-[1-(2,6-dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-3-yl)-pyrazol-1-ylmethyl)-pyrrolidin-2R-on	Ki 0,024	27	¹ HNMR (400MHZ, CDC13) δ 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (bd, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 1,87 (d, 3H)	464 [M+1]

135		2-(1-(2-Amino-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yloxy)-ethyl)-4-fluor-benzonitril	Ki 0,849		¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,82 (bs, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, 3H)	405 [M+1]
136		3-(1-(2-Amino-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yloxy)-ethyl)-2,4-dichlor-phenol	Ki 0,042	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,51 (bs, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (d, 3H)	448 [M+1]
137		3-(1-(2-Amino-5-brom-pyridin-3-yloxy)-ethyl)-2,4-dichlor-phenol				378 [M+1]
138		3-(1-(2,6-Dichlor-3-methoxy-phenyl)-ethoxy)-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,010	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,80 (m, 2H)	462 [M+1]
139		3-(1-(2,6-Dichlor-3-fluor-phenyl)-ethoxy)-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,022	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (m, 1), 7,17 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (t, 3H)	476 [M+1]

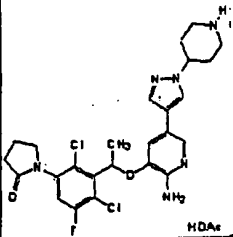
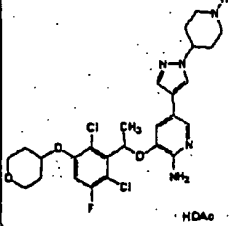
1029809=

140		3-[1-(2,6-Dichloro-3-isopropoxy-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,037	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,60 (bs, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,27 (m, 6H)	490 [M+1]
141		3-[1-(2,6-Dichloro-3-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,044	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,48 (bs, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,64 (m, 2H)	506 [M+1]
142		5-Bromo-3-[1-(2,6-dichloro-3-methyl-phenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine	Ki 2,51		¹ HNMR (400MHZ, CDCl3) δ 7,64 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,82 (bs, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80 (d, 3H)	376 [M+1]
143		3-[1-(2,6-Dichloro-3-methyl-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,022		¹ HNMR (400MHZ, CDCl3) δ 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,14 (bs, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	446 [M+1]
144		3-[1-(2-Chloro-3,5-difluor-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,587	29	¹ HNMR (400MHZ, CDCl3) δ 7,80 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,00 (1H), 6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,71 (bs, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (d, 3H)	434 [M+1]
145		5-Bromo-3-[1-(2,6-dichloro-3,5-difluor-phenyl)-ethoxy]-pyridin-2-ylamine	Ki 0,03	29	¹ HNMR (400MHZ, CDCl3) δ 7,69 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,83 (d, 3H)	398 [M+1]

146		3-[1-(2,6-Dichloro-3,5-difluor-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl-pyridin-2-ylamine	Ki 0,03	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,65 (bs, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H)	468 [M+1]
147		3-[1-(2-Amino-5-(1-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yloxy]-ethyl-2,4-dichloro-5-fluor-phenol	Ki 0,030	29	¹ HNMR (400MHZ, CDCl3) δ 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,90 (bs, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	466 [M+1]
148		3-[1-(2,6-Dichloro-3-fluor-5-methoxy-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl-pyridin-2-ylamine	Ki 0,023	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,64 (bs, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (d, 3H)	480 [M+1]
149		3-[1-(2,6-Dichloro-3,5-difluor-phenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,072	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,61 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,75 (d, 3H)	399 [M+1]
150		3-[1-(2,6-Dichloro-3-dimethylamino-5-fluor-phenyl)-ethoxy]-5-(1-piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl-pyridin-2-ylamine	Ki 0,163	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,58 (bs, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,04 (m, 4H), 1,72 (d, 3H)	493 [M+1]

1029809-

151		3-{1-(2,6-Dichloro-3-fluor-5-(piperidin-4-yloxy)-phenyl)-ethoxy}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,025	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,57 (bs, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,44 (m, 2H)	480 [M+1]
152		3-{1-(2,6-Dichloro-3-fluor-5-(pyrrolidin-3R-yloxy)-phenyl)-ethoxy}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,032	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,64 (bs, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H)	466 [M+1]
153		5-Bromo-1-(2,6-Dichloro-3-(2-dimethylaminoethoxy)-5-fluor-phenyl)-ethoxy-pyridin-2-ylamine	Ki 0,605	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,92 (bs, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,70 (d, 3H)	467 [M+1]
154		3-{1-(2,6-Dichloro-3,4-dimethoxy-phenyl)-ethoxy}-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,105	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 5H)	492 [M+1]
155		3-{1-[3-(Azeditin-3-yloxy)-2,6-dichloro-5-fluor-phenyl]-ethoxy}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,029	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,63 (bs, 2H), 5,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (d, 3H)	452 [M+1]
156		3-{1-[2,6-Dichloro-3-fluor-5-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-ethoxy}-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine	Ki 0,036	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,64 (bs, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,53 (m, 4H)	480 [M+1]

157		1-(3-(1-(2-Amino-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yloxy)-ethyl)-2,4-dichloro-5-fluor-phenyl)-pyrrolidin-2-on	0,051	29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (m, 2H)	533 [M+1]
158		3-(1-(2,6-Dichlor-3-fluor-5-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl)-ethoxy)-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine		29	¹ HNMR (400MHZ, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,61 (bs, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,71 (m, 2H)	551 [M+1]

1029809-

Biologische Voorbeelden

Er zal worden ingezien dat, in elke gegeven reeks
 5 verbindingen, een reeks biologische activiteiten zal worden waargenomen. In de aspecten die momenteel de voorkeur hebben, betreft deze uitvinding nieuwe verbindingen in staat tot het moduleren, reguleren en/of remmen van proteïnekinaseactiviteit. De volgende assays kunnen worden toe-
 10 gepast om die verbindingen te selecteren welke de optimale mate van de gewenste activiteit demonstreren.

Assayprocedures

15 De volgende in vitro assay kan worden toegepast om het niveau van activiteit en effect van de verschillende verbindingen volgens de onderhavige uitvinding op één of meer van de PKs te bepalen. Vergelijkbare assays kunnen worden ontworpen langs dezelfde lijnen voor elke PK met
 20 behulp van algemeen in de techniek bekende technieken. Een literatuurreferentie wordt verschaft (Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 4 november; 292:69-72).

De algemene procedure is als volgt: verbindingen en
 25 kinaseassayreagentia worden ingebracht in testputjes. De assay wordt geïnitieerd door toevoeging van het kinase-enzym. Enzymremmers verminderen de gemeten activiteit van het enzym.

In de continu-gekoppelde spectrofotometrische assay
 30 wordt de tijdsafhankelijke productie van ADP door het kinase bepaald door analyse van de snelheid van consumptie van NADH door meting van de opname in absorptie bij 340 nm. Als het PK ADP produceert wordt dit opnieuw omgezet in ATP door reactie met fosfo-enolpyruvaat en pyruvaatkinase.
 35 Pyruvaat wordt ook bij deze reactie geproduceerd. Pyruvaat wordt vervolgens omgezet in lactaat door reactie met lactaatdehydrogenase, dat gelijktijdig NADH in NAD omzet.

NADH heeft een meetbare absorptie bij 340 nm terwijl NAD dit niet heeft.

Het protocol dat momenteel de voorkeur heeft voor het uitvoeren van de continu-gekoppelde spectrofotometrische experimenten voor specifiek PKs wordt hieronder verschaft. 5 Aanpassing van dit protocol voor het bepalen van de activiteit van verbindingen tegen andere RTKs, alsmede voor CTKs en STKs, is echter zeer binnen de omvang van de kennis van de vakman.

10

HGFR continu-gekoppelde spectrofotometrische assay

Deze assay analyseert de tyrosinekinaseactiviteit van HGFR op het Met-2 substraatpeptide, een peptide afgeleid 15 van de activeringslus van de HGFR.

Materialen en reagentia:

1. HGFR-enzym van Upstate (Met, actief) cat. # 14-526
2. Met-2 peptide (HGFR-activeringslus) Ac-ARMDYDKEYYSVHNK (MW = 1960). Los op in 200 mM HEPES, pH 7,5 bij 10 mM 20 voorraad.
3. 1 M PEP (fosfo-enolpyruvaat) in 200 mM HEPES, pH 7,5
4. 100 mM NADH (B-nicotinamide-adenine-dinucleotide, gereduceerde vorm) in 200 mM HEPES, pH 7,5
5. 4 M MgCl₂ (magnesiumchloride) in ddH₂O
- 25 6. 1 M DTT (dithiotreitol) in 200 mM HEPES, pH 7,5
7. 15 eenheden/ml LDH (melkzuurdehydrogenase)
8. 15 eenheden/ml PK (pyruvaatkinase)
9. 5 M NaCl opgelost in ddH₂O
10. Tween-20 (proteïnekwaliteit) 10 % oplossing
- 30 11. 1 M HEPES-buffer: (N-[2-hydroxethyl]piperazine-N-[2-ethaansulfonzuur])natriumzout. Los op in ddH₂O, stel pH bij tot 7,5, breng volume op 1 l. Filtreer bij 0,1 µm.
12. HPLC kwaliteit water; Burdick en Jackson #365-4, 1 x 4 liter (of equivalent)
- 35 13. 100 % DMSO (SIGMA)
14. Costar # 3880 - zwarte heldere vlakke bodem halfopper-vlakteplaten voor K_i-bepaling en % remming

15. Costar # 3359-96 putjes polypropeenplaten, ronde bodem voor seriële verdunningen
 16. Costar # 3635-UV-plaat heldere vlakke bodemplaten voor % remming
 - 5 17. Beckman DU-650 w/microcelhouders
 18. Beckman 4-positie microcelcuvet
 - 19.
- Procedure:
- 10 Bereid verdunningsbuffer (DB) voor enzym (voor 30 ml paraat)
 1. DB eindconcentratie is 2 mM DTT, 25 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,01 % Tween-20, en 50 mM HEPES-buffer, pH 7,5.
 2. Maak 50 mM HEPES op door toevoegen van 1,5 ml 1 M HEPES in 28,1 ml ddH₂O. Voeg rest van de reagentia toe.
 - 15 In 50 ml conisch flesje, voeg 60 µl 1 M DDT, 150 µl 5 M NaCl, 150 µl 1 M MgCl₂ en 30 µl 10 % Tween-20 toe om totaal volume van 30 ml te geven.
 3. Zwenk gedurende 5-10 seconden.
 - 20 4. Bemonster DB uit met 1 ml/buis en label buizen als "DB HGFR"
 5. Opmerking: Dit kan vooraf worden bereid en opgeslagen.
 6. Bevries niet gebruikte hoeveelheden in microcentrifugebuizen bij -20 °C vriezer.

25 7.

Bereiding verbindingen

1. Voor verbinding verdunningsplaat, voeg 4 µl 10 mM voorraad toe in kolom 1 van plaat, en breng volume tot 100 µl met 100 % DMSO.
- 30 2. Zet de Precision 2000 verdunningsmethode op. Een eindconcentratie van 200 µM verbinding in 50 % DMSO, 100 mM HEPES (1:2 seriële verdunning).
- 3.
- 35 Bereid gekoppelde enzymatische buffer:
 1. Eindconcentratie in assay:

Reagens (voorraadconc.)	Eindconc. in assay
a. PEP (1 M)	1 mM
b. NADH (100 mM)	300 μ M
c. $MgCl_2$ (4 M)	20 mM
d. DTT (1 M)	2 mM
e. ATP (500 mM)	300 μ M
f. HEPES 200 mM (pH 7,5)	100 mM
g. Pyruvaatkinase (PK)	15 eenheden/ml
h. Melkzuurdehydrogenase	15 eenheden/ml
i. Met-2 peptide (10 mM)	0,500 mM
j. HGFR	50 nM

2. Voor een 10 ml reactiebuffer voeg 10 μ l 1 M PEP, 33 μ l 100 mM NADH, 50 μ l 4 M $MgCl_2$, 20 μ l 1 M DTT, 6 μ l 500 mM ATP, en 500 μ l 10 mM Met-2 peptide toe in 100 mM HEPES-buffer pH 7,5 en zwenk/meng.
- 5 3. Voeg koppelingsenzymen, LDH en PK, toe in reactiemengsel. Meng door voorzichtig omkeren.

Lopende monsters

- 10 1. Spectrofotometrische instellingen:
 - i. Absorptiegolflengte (λ) 340 nm
 - ii. Incubatieduur: 10 min
 - iii. Experimentduur: 10 min
 - iv. Temperatuur: 37 °C
2. Voeg 85 μ l CE reactiemengsel toe in elk putje van assayplaat.
3. Voeg 5 μ l verdunde verbinding toe in een putje van de assayplaat.
- 15 4. Voeg 5 μ l 50 % DMSO toe voor negatieve controle in laatste kolom van assayplaat.
5. Meng met multi-kanaalpipetteerapparaat of orbitaal-schudder.
6. Voor-incubeer gedurende 10 minuten bij 37 °C
- 20 7. Voeg 10 μ l 500 nM HGFR toe aan elk putje van assayplaat; de eind HGFR-concentratie is 50 nM in een totaal eindvolume van 100 μ l.

8. Meet activiteit gedurende 10 minuten bij $\lambda = 340 \text{ nm}$ en 37°C .

De volgende in vitro assays kunnen worden toegepast om het niveau van activiteit en effect van de verschillende verbindingen volgens de onderhavige uitvinding op één of meer van de PKs te bepalen. Vergelijkbare assays kunnen worden ontworpen langs dezelfde lijnen voor elke PK met behulp van algemeen in de techniek bekende technieken.

Verscheidene van de hierin beschreven assays worden uitgevoerd in een ELISA (enzym-verbonden immunosorbent sandwichassay) opmaak (Voller, c.s., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", Manual of Clinical Immunology, 2^e uitgave, Rose en Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., pp. 359-371). Algemene procedure is als volgt: een verbinding wordt ingebracht in cellen die het testkinase tot expressie brengen, hetzij natuurlijk hetzij recombinant, gedurende een gekozen tijdsperiode waarna, als de testkinase een receptor is, een ligand bekend om de receptor te activeren wordt toegevoegd. De cellen worden gelyseerd en het lysaat wordt overgebracht naar de putjes van een ELISA-plaat vooraf bekleed met een specifiek antilichaam dat het substraat van de enzymatische fosforyleringsreactie herkent. Niet-substraatbestanddelen van het cellysaat worden weggewassen en de hoeveelheid fosforylering op het substraat wordt gedetecteerd met een antilichaam dat specifiek fosfotyrosine herkent vergeleken met controlecellen die niet in contact werden gebracht met een testverbinding.

De protocollen die momenteel de voorkeur hebben voor het uitvoeren van de ELISA-experimenten voor specifieke PKs worden hieronder verschaft. Aanpassing van deze protocollen voor het bepalen van de activiteit van verbindingen tegen andere RTKs, alsmede voor CTKs en STKs, is goed binnen de omvang van kennis van de vakman.

Andere hierin beschreven assay meten de hoeveelheid DNA gemaakt in reactie op activering van een testkinase, welke een algemene maat is van een proliferatieve reactie.

Algemene procedure voor deze assay is als volgt: een ver-
binding wordt ingebracht in cellen die het testkinase tot
expressie brengen, hetzij natuurlijk hetzij recombinant,
gedurende een gekozen tijdsperiode waarna, als het testki-
5 nase een receptor is, een ligand bekend om de receptor te
activeren wordt toegevoegd. Na incubatie ten minste gedu-
rende de nacht wordt een DNA-labelingsreagens zoals 5-
broomdeoxyuridine (BrdU) of H₃-thymidine toegevoegd. De
hoeveelheid gelabeld DNA wordt gedetecteerd met hetzij een
10 anti-BrdU antilichaam hetzij door meten van de radioacti-
viteit en wordt vergeleken met controlecellen die niet in
contact zijn gebracht met een testverbinding.

MET-Transfosforyleringsassay

15

Deze assay wordt toegepast om fosfotyrosineniveaus op
een poly(glutaminezuur: tyrosine, 4:1) substraat te meten
als een middel voor het identificeren van agonis-
ten/antagonisten van met-transfosforylering van het sub-
20 straat.

Materialen en reagentia:

1. Corning 96-putjes ELISA-platen, Corning catalogus #
25805-96.
2. Poly(glu-tyr), 4:1, Sigma, cat. nr.; P 0275.
- 25 3. PBS, Gibco catalogus # 450-1300EB
4. 50 mM HEPES
5. Blokkeerbuffer: los 25 g runderserumalbumine, Sigma
cat. nr. A-7888, op in 500 ml PBS, filtreer door een 4
µm filter.
- 30 6. Gezuiverd GST-fusieproteïne dat het Met-kinasedomein
bevat, SUGEN, Inc.
7. TBST-buffer
8. 10 % waterige (MilliQue H₂O) DMSO.
9. 10 mM waterige (dH₂O) adenosine-5'-trifosfaat, Sigma
35 cat. nr. A-5394.
10. 2x kinaseverduunningsbuffer: voor 100 ml, meng 10 ml 1
M HEPES bij pH 7,5 met 0,4 ml 5 % BSA/PBS, 0,2 ml 0,1

M natriumorthovanadaat en 1 ml 5 M natriumchloride in 88,4 ml dH₂O.

11. 4× ATP-reactiemengsel: voor 10 ml, meng 0,4 ml 1 M mangaanchloride en 0,02 ml 0,1 M ATP in 9,56 ml dH₂O.
- 5 12. 4× negatieve controles mengsel: voor 10 ml, meng 0,4 ml 1 M mangaanchloride in 9,6 ml dH₂O.
13. NUNC 96-putjes V bodem-polypropreenplaten, Applied Scientific catalogus # S-72092
14. 500 mM EDTA.
- 10 15. Antilichaamverdunningsbuffer: voor 100 ml, meng 10 ml 5 % BSA/PBS, 0,5 ml 5 % Carnation® Instant Milk in PBS en 0,1 ml 0,1 M natriumorthovanadaat in 88,4 ml TBST.
16. Konijnen polyklonaal antofosfotyrosineantilichaam, SUGEN, Inc.
- 15 17. Geiten anti-konijnen mierikswortelperoxidase geconjugeerd antilichaam, Biosource, Inc.
18. ABTS-oplossing: voor 1 l, meng 19,21 g citroenzuur, 35,49 g Na₂HPO₄ en 500 mg ABTS met voldoende dH₂O om 1 l te maken.
- 20 19. ABTS/H₂O₂: meng 15 ml ABTS-oplossing met 2 µl H₂O₂ vijf minuten voorafgaande aan gebruik.
20. 0,2 M HCl

Procedure:

25

1. Bekleed ELISA-platen met 2 µg poly(Glu-Tyr) in 100 µl PBS, houd gedurende de nacht bij 4 °C.
2. Blokkeer plaat met 150 µl 5 % BSA/PBS gedurende 60 min.
- 30 3. Was plaat tweemaal met PBS vervolgens eenmaal met 50 mM Hepes-buffer pH 7,4.
4. Voeg 50 µl van het verdunde kinase toe aan alle putjes. (Gezuiverd kinase wordt verdund met kinaseverdunningsbuffer. Eindconcentratie dient 10 ng/putje te zijn.)
- 35 5. Voeg 25 µl van de testverbinding (in 4 % DMSO) of DMSO alleen (4 % in dH₂O) toe voor controles op plaat.

6. Incubeer het kinase/verbindingmengsel gedurende 15 minuten.
7. Voeg 25 µl 40 mM MnCl₂ toe aan de negatieve controleputjes.
- 5 8. Voeg 25 µl ATP/MnCl₂-mengsel toe aan alle andere putjes (behalve de negatieve controles). Incubeer 5 min.
9. Voeg 25 µl 500 mM EDTA toe om reactie te stoppen.
10. Was plaat 3x met TBST.
11. Voeg 100 µl konijnen polyklonaal anti-Ptyr verdund 1:10.000 in antilichaamverdunningsbuffer toe aan elk putje. Incubeer, onder schudden, bij kamertemperatuur gedurende 1 uur.
12. Was plaat 3x met TBST.
13. Verdun Biosource HRP geconjugeerd anti-konijnen antilichaam 1:6000 in antilichaamverdunningsbuffer. Voeg 100 µl per putje toe en incubeer bij kamertemperatuur, onder schudden, gedurende 1 uur.
- 15 14. Was plaat 1x met PBS.
15. Voeg 100 µl ABTS/H₂O₂-oplossing toe aan elke putje.
- 20 16. Indien noodzakelijk, stop de ontwikkelreactie met de toevoeging van 100 µl 0,2 M HCl per putje.
17. Lees plaat af op Dynatech MR7000 ELISA-aflezer met het testfilter op 410 nM en het referentiefilter op 630 nM.

25

BrdU-OPNAMEASSAYS

De volgende assays passen cellen toe, geëngineerd om een gekozen receptor tot expressie te brengen en vervolgens het effect van een verbinding van belang op de activiteit van ligand-geïnduceerde DNA-synthese te evalueren door bepalen van BrdU-opname in het DNA.

De volgende materialen, reagentia en procedure zijn algemeen voor elk van de volgende BrdU-opnameassays. Variaties in specifieke assays worden opgemerkt.

Algemene materialen en reagentia:

1. Het geschikte ligand.
2. De geschikte geëngineerde cellen.
- 5 3. BrdU-labelingsreagens: 10 mM, in PBS, pH 7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
4. FixDenat: fixeeroplossing (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
5. Anti-BrdU-POD: muizen monoklonaal antilichaam geconjugeerd met peroxidase (Chemicon, Temecula, CA).
- 10 6. TMB-substraatoplossing: tetramethylbenzidine (TMB, gebruiksgereed, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN).
7. PBS-wasoplossing: 1x PBS, pH 7,4.
- 15 8. Albumine, runder (BSA), fractie V poeder (Sigma Chemical Co., USA).

Algemene procedure:

- 20 1 Cellen worden geënt bij 8000 cellen/putje in 10 % CS, 2 mM Gln in DMEM, in een 96-putjes plaat. Cellen worden gedurende de nacht bij 27 °C in 5 % CO₂ geïncubeerd.
2. Na 24 uur worden de cellen gewassen met PBS, en worden vervolgens serum-verhongerend in serumvrij medium
- 25 (0 % CS DMEM met 0,1 % BSA) gedurende 24 uur.
3. Op dag 3 worden het geschikte ligand en de testverbinding gelijktijdig aan de cellen toegevoegd. De negatieve controleputjes ontvangen serumvrij DMEM met
- 30 0,1 % BSA alleen; de positieve controlecellen ontvangen het ligand maar geen testverbinding. Testverbindingen worden bereid in serumvrij DMEM met ligand in een 96-putjes plaat, en serieel verdund voor 7 testconcentraties.
- 35 4. Na 18 uur ligandactivering wordt verdund BrdU-labelingsreagens (1:100 in DMEM, 0,1 % BSA) toegevoegd en

worden de cellen geïncubeerd met BrdU (eindconcentratie is 10 μ M) gedurende 1,5 uur.

5. Na incubatie met labelingsreagens wordt het medium verwijderd door decanteren en tikken van de omgekeerde plaat op een papieren doekje. FixDenat-oplossing wordt toegevoegd (50 μ l/putje) en de platen worden 45 minuten bij kamertemperatuur op een plaatschudder geïncubeerd.
6. De FixDenat-oplossing wordt verwijderd door decanteren en tikken van de omgekeerde plaat op een papieren doekje. Melk wordt toegevoegd (5 % gedehydrateerde melk in PBS, 200 μ l/putje) als een blokkeeroplossing en de plaat wordt 30 minuten bij kamertemperatuur op een plaatschudder geïncubeerd.
7. De blokkeeroplossing wordt verwijderd door decanteren en de putjes worden eenmaal gewassen met PBS. Anti-BrdU-POD-oplossing wordt toegevoegd (1:200 verdunning in PBS, 1 % BSA, 50 μ l/putje) en de plaat wordt 90 minuten bij kamertemperatuur op een plaatschudder geïncubeerd.
8. Het antilichaamconjugaat wordt verwijderd door decanteren en 5 maal spoelen van de putjes met PBS, en de plaat wordt gedroogd door omkeren en tikken op een papieren doek.
9. TMB-substraatoplossing wordt toegevoegd (100 μ l/putje) en 20 minuten bij kamertemperatuur op een plaatschudder geïncubeerd tot kleurontwikkeling voldoende is voor fotometrische detectie.
10. De absorptie van de monsters worden gemeten bij 410 nm (in "duale golflengte" modus met een filter lezend bij 490 nm, als een referentiegolflengte) op een Dynatech ELISA-plaatslezer.

HGF-geïnduceerde BrdU-opnameassay

Materialen en reagentia:

- 5 1. Recombinant menselijk HGF (cat. nr. 249-HG, R&D Systems, Inc. USA).
2. BxPC-3 cellen (ATCC CRL-1687).
Overblijvende materialen en reagentia, zoals hierboven.

10 Procedure:

1. Cellen worden gekiemd met 9000 cellen/putje in RPMI 10 % FBS in een 96-putjes plaat. Cellen worden gedurende de nacht geïncubeerd bij 37 °C in 5 % CO₂.
- 15 2. Na 24 uur worden de cellen gewassen met PBS, en worden vervolgens serum uitgehongerd in 100 µl serumvrij medium (RPMI met 0,1 % BSA) gedurende 24 uur.
3. Op dag 3 worden 25 µl bevattende ligand (bereid met 1 µg/ml in RPMI met 0,1 % BSA; eind HGF-conc. is 200 mg/ml) en testverbindingen aan de cellen toegevoegd.
- 20 De negatieve controleputjes ontvangen 25 µl serumvrij RPMI met 0,1 % BSA alleen; de positieve controlecellen ontvangen het ligand (HGF) maar geen testverbinding. Testverbindingen worden bereid op 5 maal hun
- 25 eindconcentratie in serumvrij RPMI met ligand in een 96-putjes plaat, en serieel verdund om 7 testconcentraties te geven. In het algemeen is de hoogste eindconcentratie van testverbinding 100 µM, en worden 1:3 verdunningen gebruikt (d.w.z. eind testverbinding
- 30 concentratietraject is 0,137-100 µM).
4. Na 18 uur ligandactivering wordt 12,5 µl verdund BrdU-labelingsreagens (1:100 in RPMI, 0,1 % BSA) aan elk putje toegevoegd en worden de cellen geïncubeerd met BrdU (eindconcentratie is 10 µM) gedurende 1 uur.
- 35 5. Zelfde als Algemene Procedure.
6. Zelfde als Algemene Procedure.

1029809 -

7. De blokkeeroplossing wordt verwijderd door decanteren en de putjes worden eenmaal gewassen met PBS. Anti-BrdU-POD-oplossing (1:100 verdunning in PBS, 1 % BSA) wordt toegevoegd (100 µl/putje) en de plaat wordt 90 minuten bij kamertemperatuur op een plaat geïncubeerd.
8. Zelfde als Algemene Procedure.
9. Zelfde als Algemene Procedure.
10. Zelfde als Algemene Procedure.

10

Cellulaire HGFR-autofosforyleringsassay

A549-cellen (ATCC) werden bij deze assay gebruikt. Cellen werden gekiemd in de kweekmedia (RPMI + 10 % FBS) in 96-putjes platen en gedurende de nacht bij 37 °C gekweekt voor hechting. Cellen werden blootgesteld aan de uithongeringsmedia (RPMI + 0,05 % BSA). Verdunningen van de remmers werden aan de platen toegevoegd en 1 uur bij 37 °C geïncubeerd. Cellen werden vervolgens gestimuleerd door toevoegen van 40 ng/ml HGF gedurende 15 minuten. Cellen werden eenmaal gewassen met 1 mM Na₃VO₄ in HBSS en vervolgens gelyseerd. De lysaten werden verdund met 1 mM Na₃VO₄ in HBSS en overgebracht naar een 96-putjes geiten antikonijnen beklede plaat (Pierce) welke vooraf was bekleed met anti-HGFR-antilichaam (Zymed Laboratories). De platen werden gedurende de nacht bij 4 °C geïncubeerd en zevenmaal gewassen met 1 % Tween-20 in PBS. HRP-PY20 (Santa Cruz) werd verdund en aan de platen toegevoegd voor 30 minuten incubatie. Platen werden vervolgens wederom gewassen en TMB-peroxidesubstraat (Kirkegaard & Perry) werd toegevoegd en 10 minuten geïncubeerd. De reactie werd vervolgens gestopt door toevoegen van 0,09 N H₂SO₄. Platen werden gemeten bij OD-450 nm met behulp van een spectrofotometer. IC₅₀-waarden werden berekend door krommepassing met behulp van een 4-parameteranalyse.

Verbindingen volgens de uitvinding werden gemeten op HGFR-remmingsactiviteit; de gegevens worden getoond in elk

Voorbeeld. Ki-gegevens werden verkregen met behulp van de HGFR continu-gekoppelde spectrofotometrische assay, en IC₅₀-gegevens werden verkregen met behulp van de cellulaire HGFR-autofosforyleringsassay, welke beide hierboven worden
5 beschreven.

Hoewel de uitvinding is geïllustreerd door verwijzing naar specifieke en voorkeursuitvoeringsvormen, zal de vakman inzien dat variaties en modificaties kunnen worden gemaakt door routine-experimenteren en uitvoeren van de uit-
10 vinding. Derhalve is de uitvinding bedoeld niet te worden beperkt door de voorgaande beschrijving, maar te worden gedefinieerd door de bijgevoegde conclusies en hun equivalenten.

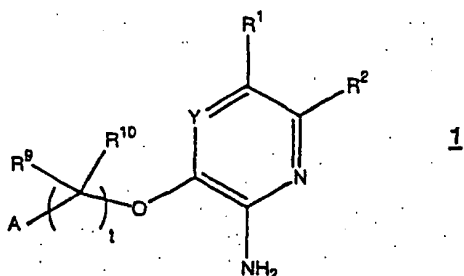
Alle hierin aangehaalde referenties, inclusief alle
15 prioriteitsdocumenten, worden hierdoor door verwijzing in hun geheel opgenomen.

Conclusies

1. Verbinding met formule 1

5

10



waarbij:

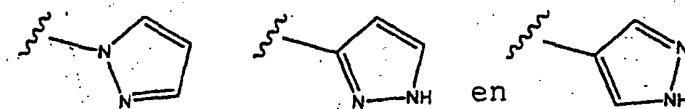
Y N of CR¹² is;

15

A C₆₋₁₂ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclyl is, en A eventueel is gesubstitueerd door één of meer R³-groepen;

R¹ wordt gekozen uit

20



25

eventueel gesubstitueerd door één, twee of drie R¹³-groepen;

30

R² waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_n-C(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ of -C(O)NR⁴R⁵ is, en elke waterstof in R² eventueel is gesubstitueerd door R⁸;

35

elke R³ onafhankelijk halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl,

$-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n-$
 OR^4 , $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)-$
 $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-$
 $C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)-$
 NCR^4R^5 , $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of
 $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is ge-
substitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende
atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige
heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroali-
cyclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, ha-
logeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12}
cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-
12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6
en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden
gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl
of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen die eventue-
eel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat gekozen
uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebon-
den aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombi-
neerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige
heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te
vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel
is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op
hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel
een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12}
alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-
12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl,
 $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cyclo-
alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige\ hete-$
 $roalicyclyl)$ of $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$ is;
en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd
door R^{11} ;

elke R^9 en R^{10} onafhankelijk waterstof, halogeen,
 C_{1-12} alkyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige

heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is; R^9 of R^{10} kan combineren met een ringatoom van A of een substituent van A om een C_{3-12} cycloalkyl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, C_{6-12} aryl of 5-12-ledige heteroarylring geanelleerd aan A te vormen; en elke waterstof in R^9 en R^{10} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$ is;

R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-(CR^6R^7)_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), $-(CR^6R^7)_n$ (C_{6-12} aryl),

- 5 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5\text{-}12\text{-ledige heteroaryl}), -(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ of
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{R}^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen
 kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige hete-
 roaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicy-
 clylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventu-
 eel is gesubstitueerd door R^3 ;
 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
 t 1, 2, 3 of 4 is, en
 10 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of
 solvaat daarvan,
 met dien verstande dat de verbinding niet 3-[1-
 (2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-
 15 yl)-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-
 fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-
 pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-
 3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-diisopropylamino-
 ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-
 20 dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-
 yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, of 3-
 [1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-
 1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine is.
- 25 2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij elke R^3 onaf-
 hankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12}
 alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige hete-
 roalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{-}$
 NR^4R^5 , $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$,
 30 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$,
 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$,
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, of $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$
 is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd
 35 door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen
 combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl,

C₃₋₁₂ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en

5 elke R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ onafhankelijk waterstof, halogeen, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₁₂ alkenyl, C₂₋₁₂ alkynyl, C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat gekozen uit N, O en S; of elke twee van R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C₃₋₁₂ cycloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ eventueel is gesubstitueerd door R⁸.

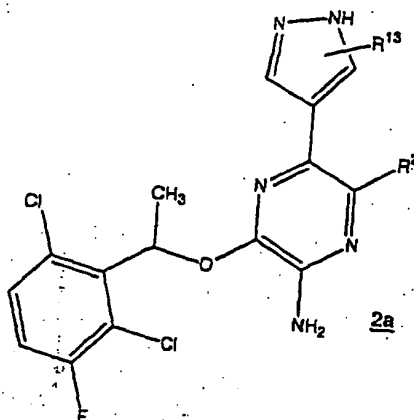
20 3. Verbinding volgens conclusie 2, waarbij A C₆₋₁₂ aryl of 5-12-ledige heteroaryl is, eventueel gesubstitueerd door één of meer R³-groepen.

25 4. Verbinding volgens conclusie 3, waarbij t 1 is, R⁹ methyl is en R¹⁰ waterstof is.

5. Verbinding volgens 4, waarbij Y N is en R² waterstof is.

30 6. Verbinding volgens conclusie 4, waarbij Y CR¹² is, R² waterstof is, en R¹² waterstof is.

35 7. Verbinding volgens conclusie 2, waarbij t 1' is, R¹⁰ waterstof is, en R⁹ is gecombineerd met een ringatoom van A om een C₃₋₁₂ cycloalkylring geanelleerd aan A te vormen.

8. Verbinding met formule 2a

waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n (CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n OR^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met

de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of elke twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

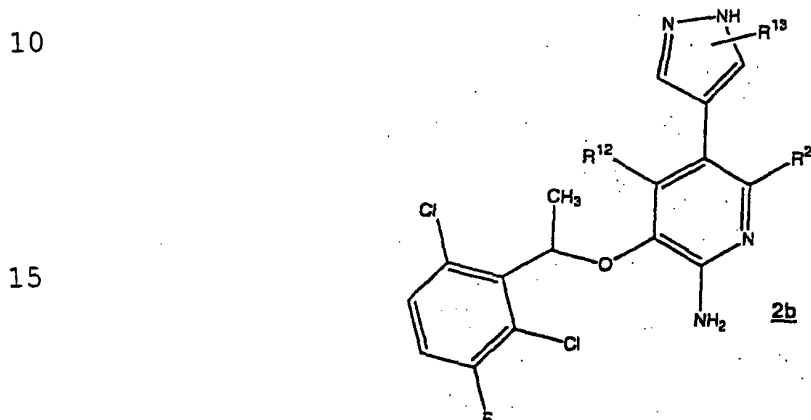
elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p$

- R^5 , $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-ledige heteroalicycclyl})$,
 $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12} \text{ cycloalkyl})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12} \text{ aryl})$,
 $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-ledige heteroaryl})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of
 $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen
5 kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige hete-
roaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicy-
cylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventu-
eel is gesubstitueerd door R^3 ;
elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
10 elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of
solvaat daarvan.
- 15 9. Verbinding volgens conclusie 8, waarbij elke R^3 onaf-
hankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12}
alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige hete-
roalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-$
 NR^4R^5 , $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$,
20 $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$,
 $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,
 $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$
is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd
25 door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen
combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl,
 C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te
vormen; en
elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, ha-
30 logeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12}
cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-
12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6
en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen
35 worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroa-
licycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen,
die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat,

gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en is elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel gesubstitueerd door R^8 .

10. Verbinding met formule 2b



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende

atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

5 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
10 het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden
15 gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7
20 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is;
25 en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd
35

kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

5 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) N R^4 R^5$ is, en elke waterstof in R^{12}

10 eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n (3-12-ledige heteroalicycclyl)$, $-(C R^6 R^7)_n (C_{3-12} cycloalkyl)$, $-(C R^6 R^7)_n (C_{6-12} aryl)$, $-(C R^6 R^7)_n (5-12-ledige heteroaryl)$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$ of

15 $-(C R^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

20

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

25 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan,

30

met dien verstande dat de verbinding niet 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, 3-[1-(2,6-dichloor-

35

3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-[1-(2-morfolin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-pyridin-2-ylamine, of 3-[1-(2,6-dichloor-3-fluor-fenyl)-ethoxy]-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylamine is.

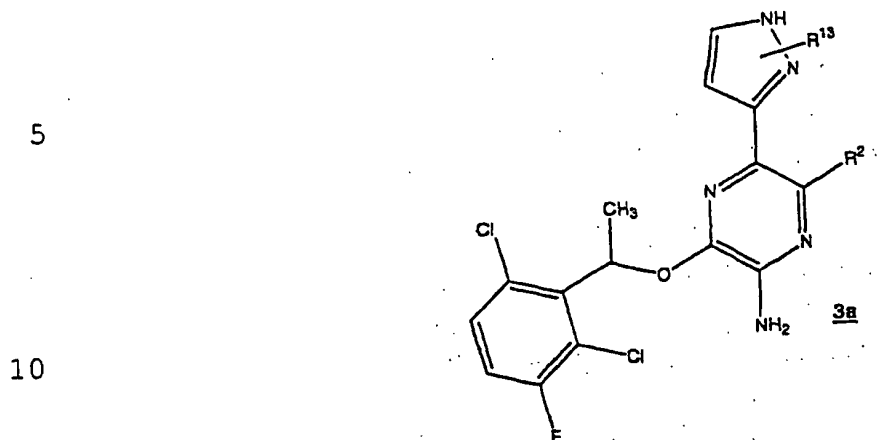
5

11. Verbinding volgens conclusie 10, waarbij elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-$
 10 NR^4R^5 , $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, of $-C(O)NR^4R^5$
 15 is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en

20

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
 25 het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en
 30 R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 .

35

12. Verbinding met formule 3a

waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6

en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

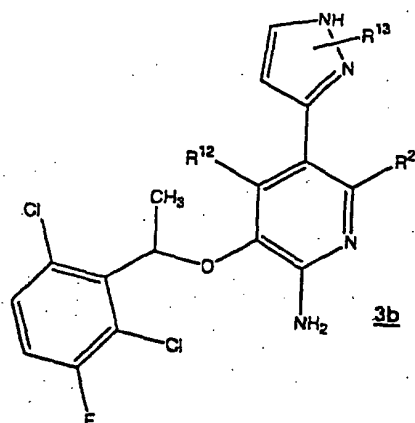
elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n -O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$,

- $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3\text{-}12\text{-ledige heteroalicyclicyl})$,
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3\text{-}12} \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{6\text{-}12} \text{ aryl})$,
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5\text{-}12\text{-ledige heteroaryl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ of
 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen
kunnen combineren om een $\text{C}_{6\text{-}12}$ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, $\text{C}_{3\text{-}12}$ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclicylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;
- elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;
elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;
elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.
13. Verbinding volgens conclusie 12, waarbij elke R^3 onafhankelijk halogeen, $\text{C}_{1\text{-}12}$ alkyl, $\text{C}_{2\text{-}12}$ alkenyl, $\text{C}_{2\text{-}12}$ alkynyl, $\text{C}_{3\text{-}12}$ cycloalkyl, $\text{C}_{6\text{-}12}$ aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, of $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een $\text{C}_{6\text{-}12}$ aryl, 5-12-ledige heteroaryl, $\text{C}_{3\text{-}12}$ cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclicylgroep te vormen; en
- elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, $\text{C}_{1\text{-}12}$ alkyl, $\text{C}_{2\text{-}12}$ alkenyl, $\text{C}_{2\text{-}12}$ alkynyl, $\text{C}_{3\text{-}12}$ cycloalkyl, $\text{C}_{6\text{-}12}$ aryl, 3-12-ledige heteroalicyclicyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclicyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen,

die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-
 5 ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 .

14. Verbinding met formule 3b



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$,
 25 $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-
 30 12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n-OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$,
 35 $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is ge-

substitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

5 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
10 de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op
15 hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;
20

 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, 25 $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

30 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd
35

kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

5 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ of $-C(O) NR^4 R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

10 elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O) R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6) NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O) NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n (3-12-ledige heteroalicycclyl)$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{3-12} cycloalkyl)$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{6-12} aryl)$, $-(CR^6 R^7)_n (5-12-ledige heteroaryl)$, $-(CR^6 R^7)_n C(O) NR^4 R^5$ of $-(CR^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

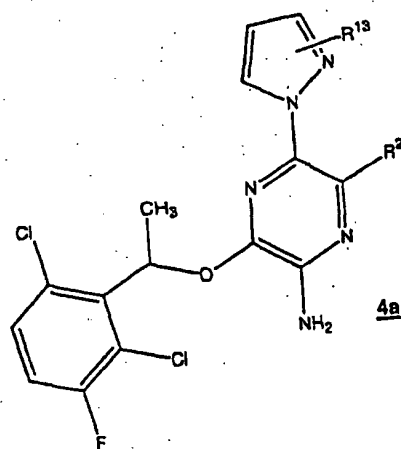
30 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

15. Verbinding volgens conclusie 14, waarbij elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-O(CR^6 R^7) (CR^6 R^7)_n NR^4 R^5$,

$-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,
 $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, of $-C(O)NR^4R^5$
 is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd
 door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen
 combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl,
 C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te
 vormen; en

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, ha-
 logeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12}
 cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-
 12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6
 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met
 het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen
 worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroa-
 licyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen,
 die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat,
 gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en
 R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden
 gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-
 ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep
 te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 even-
 tueel is gesubstitueerd door R^8 .

16. Verbinding met formule 4a



waarbij:

5 R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ - $C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

10 elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ - OR^4 , $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ - $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ - $C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ - NCR^4R^5 , $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

25 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofato-

men op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

5 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

10 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

20 elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$, $-N R^4 S(O)_p R^5$, $-C(O) N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), $-(C R^6 R^7)_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), $-(C R^6 R^7)_n$ (C_{6-12} aryl), $-(C R^6 R^7)_n$ (5-12-ledige heteroaryl), $-(C R^6 R^7)_n C(O) N R^4 R^5$ of $-(C R^6 R^7)_n C(O) R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

35 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

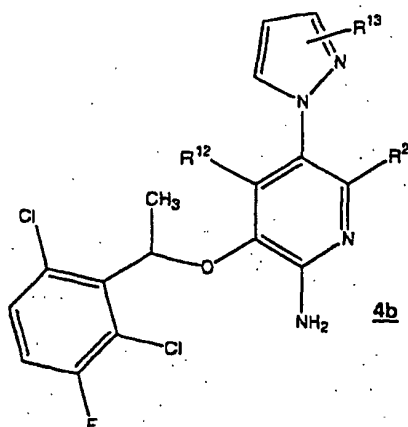
elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of
 solvaat daarvan.

- 5 17. Verbinding volgens conclusie 16, waarbij elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2-$
 10 NR^4R^5 , $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$,
 $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$,
 $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$,
 $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,
 $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$
 15 is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen; en
- elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met het stikstofatoom waaraan deze zijn gebonden, kunnen
 20 worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden
 25 gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 .
- 30

18. Verbinding met formule 4b

5

10



waarbij:

15

20

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

25

30

elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)-(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicyclylgroep te vormen;

35

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6

5 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

15 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

25 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicyclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

30 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicyclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 N R^4 R^5$, $-S(O)_2 O R^4$, $-NO_2$, $-N R^4 R^5$, $-(C R^6 R^7)_n O R^4$, $-CN$, $-C(O) R^4$, $-OC(O) R^4$, $-O(C R^6 R^7)_n R^4$, $-N R^4 C(O) R^5$, $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$, $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$, $-C(=N R^6) N R^4 R^5$, $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$,

$-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ of $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

5 elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(3-12\text{-ledige heteroalicycyl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{3-12} \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(\text{C}_{6-12} \text{ aryl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n(5-12\text{-ledige heteroaryl})$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ of $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

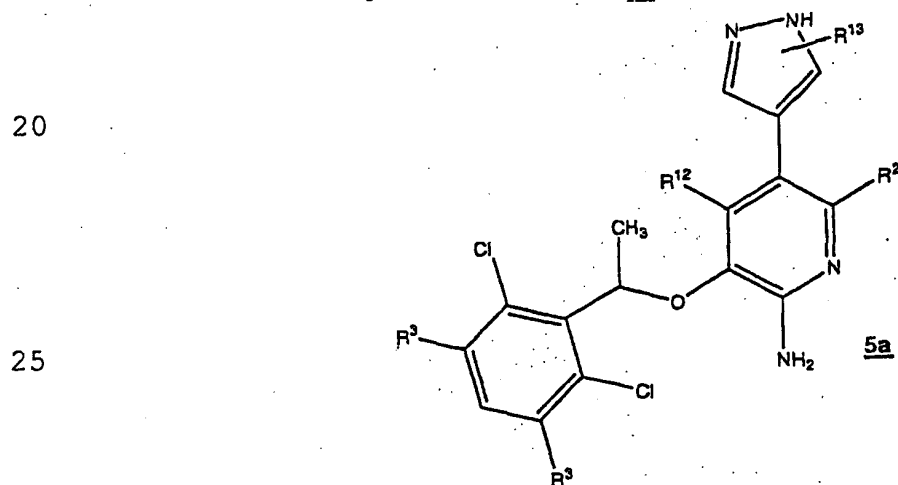
20 elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

19. 25 Verbinding volgens conclusie 18, waarbij elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, of $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycylgroep te vormen; en

elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 .

20. Verbinding met formule 5a



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel wordt gesubstitueerd door R^8 ;

5 elke R^3 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

15 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, welke eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

30 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n(3-12-ledige heteroalicycclyl)$ of $-O-(CH_2)_n(5-12-ledige heteroaryl)$ is;

en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

5 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -O- C_{1-12} alkyl, -O-(CH_2) $_n$ C_{3-12} cycloalkyl, -O-(CH_2) $_n$ C_{6-12} aryl, -O-(CH_2) $_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), -O-(CH_2) $_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of -CN is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, -OH, -CN, - C_{1-12} alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -O- C_{1-12} alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, -CO, -SO of -SO₂;

15 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O) $_m$ R^4 , -SO₂ NR^4R^5 , -S(O)₂ OR^4 , -NO₂, -NR⁴ R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ OR^4 , -CN, -C(O) R^4 , -OC(O) R^4 , -O(CR⁶ R^7) $_n$ R^4 , -NR⁴C(O) R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ C(O) OR^4 , -(CR⁶ R^7) $_n$ NCR⁴ R^5 , -C(=NR⁶)NR⁴ R^5 , -NR⁴C(O)NR⁵ R^6 , -NR⁴S(O) $_p$ R^5 of -C(O)NR⁴ R^5 is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

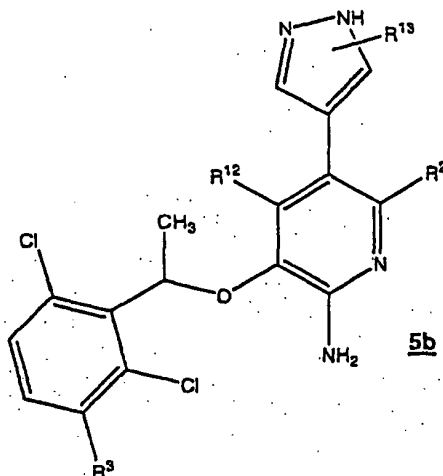
20 elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, -S(O) $_m$ R^4 , -SO₂ NR^4R^5 , -S(O)₂ OR^4 , -NO₂, -NR⁴ R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ OR^4 , -CN, -C(O) R^4 , -OC(O) R^4 , -O(CR⁶ R^7) $_n$ R^4 , -NR⁴C(O) R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ C(O) OR^4 , -(CR⁶ R^7) $_n$ OR^4 , -(CR⁶ R^7) $_n$ C(O)NR⁴ R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ NCR⁴ R^5 , -C(=NR⁶)NR⁴ R^5 , -NR⁴C(O)NR⁵ R^6 , -NR⁴S(O) $_p$ R^5 , -C(O)NR⁴ R^5 , -(CR⁶ R^7) $_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), -(CR⁶ R^7) $_n$ (C_{3-12} cycloalkyl), -(CR⁶ R^7) $_n$ (C_{6-12} aryl), -(CR⁶ R^7) $_n$ (5-12-ledige heteroaryl), -(CR⁶ R^7) $_n$ C(O)NR⁴ R^5 of -(CR⁶ R^7) $_n$ C(O) R^4 is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

35 elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

elke p onafhankelijk 1 of 2 is;
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of
 solvaat daarvan.

21. Verbinding met formule 5b



waarbij:

R^2 waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^2 eventueel is gesubstitueerd door R^8 ;

R^3 halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, elke waterstof in R^3 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , en R^3 -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen;

5 elke R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl is; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde stikstofatoom, samen met de stikstof waaraan deze zijn gebonden, kunnen worden gecombineerd om een 3- tot 12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen, die eventueel 1 tot 3 additionele heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; of elke twee van R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gebonden aan hetzelfde koolstofatoom kunnen worden gecombineerd om een C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl of 5-12-ledige heteroarylgroep te vormen; en elke waterstof in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel is gesubstitueerd door R^8 , of twee waterstofatomen op hetzelfde koolstofatoom in R^4 , R^5 , R^6 en R^7 eventueel een oxosubstituent is;

20 elke R^8 onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl) of $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) is; en elke waterstof in R^8 eventueel is gesubstitueerd door R^{11} ;

30 elke R^{11} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{1-12} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-O-C_{1-12}$ alkyl, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ cycloalkyl, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ aryl, $-O-(CH_2)_n$ (3-12-ledige heteroalicycclyl), $-O-(CH_2)_n$ (5-12-ledige heteroaryl) of $-CN$ is, en elke waterstof in R^{11} eventueel is gesubstitueerd door halogeen, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig kan zijn gehalogeneerd, $-O-C_{1-12}$ alkyl welke gedeeltelijk of volledig gehalogeneerd kan zijn, $-CO$, $-SO$ of $-SO_2$;

35 R^{12} waterstof, halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige

heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n-C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ of $-C(O)NR^4R^5$ is, en elke waterstof in R^{12} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke R^{13} onafhankelijk halogeen, C_{1-12} alkyl, C_{2-12} alkenyl, C_{2-12} alkynyl, C_{3-12} cycloalkyl, C_{6-12} aryl, 3-12-ledige heteroalicycclyl, 5-12-ledige heteroaryl, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-ledige\ heteroalicycclyl)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\ cycloalkyl)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\ aryl)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-ledige\ heteroaryl)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ of $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$ is, R^{13} -groepen op aangrenzende atomen kunnen combineren om een C_{6-12} aryl, 5-12-ledige heteroaryl, C_{3-12} cycloalkyl of 3-12-ledige heteroalicycclylgroep te vormen, en elke waterstof in R^{13} eventueel is gesubstitueerd door R^3 ;

elke m onafhankelijk 0, 1 of 2 is;

elke n onafhankelijk 0, 1, 2, 3 of 4 is;

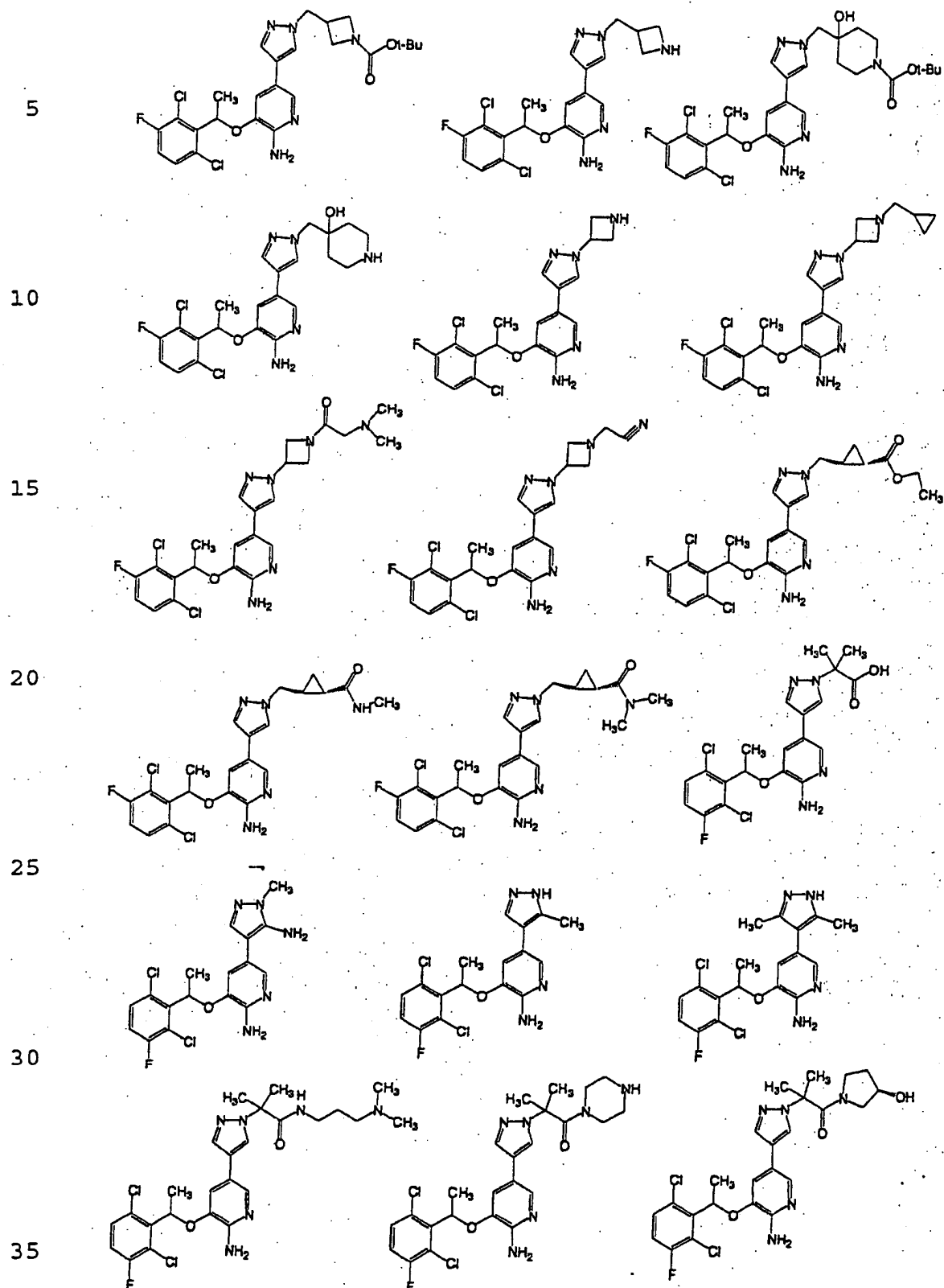
elke p onafhankelijk 1 of 2 is;

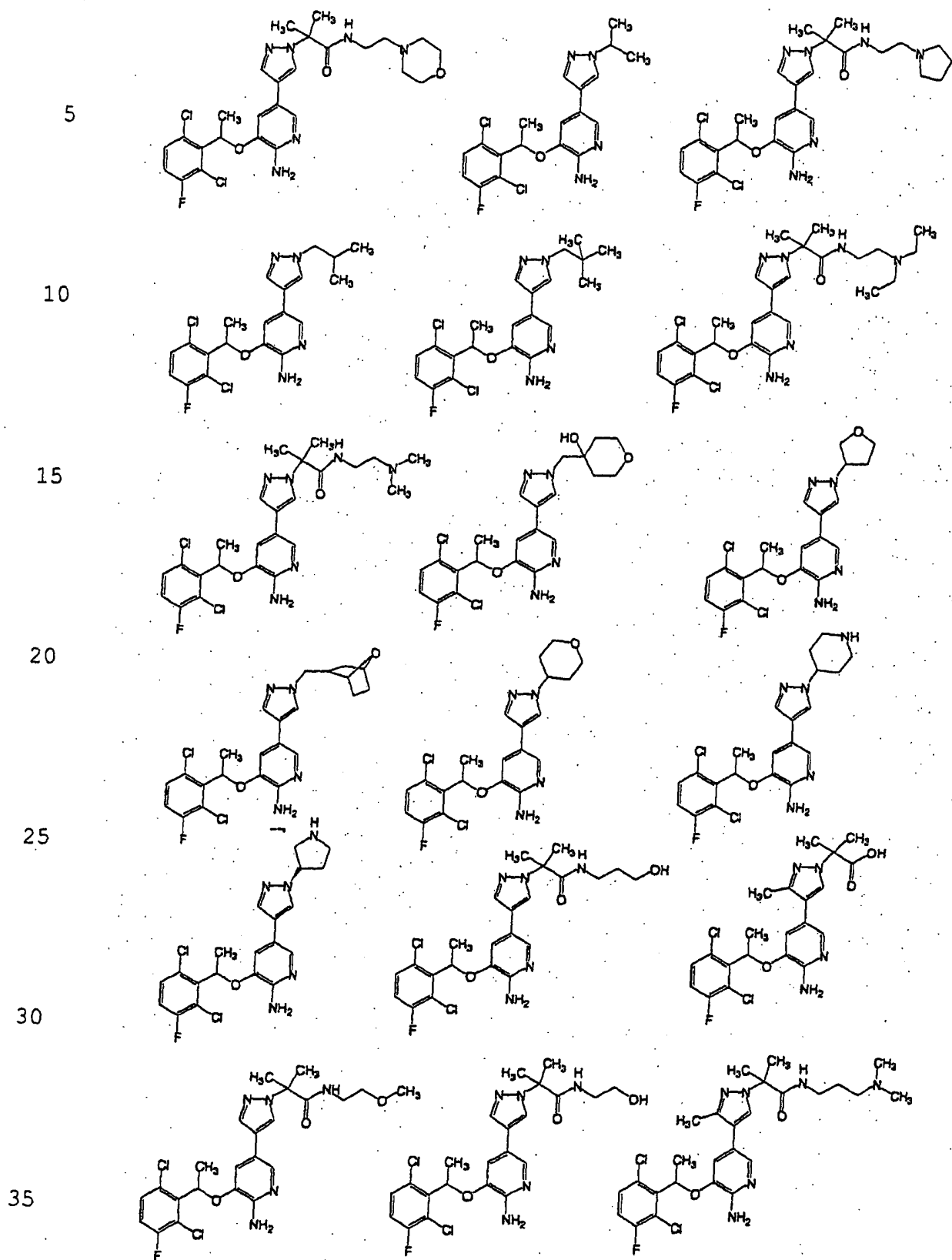
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

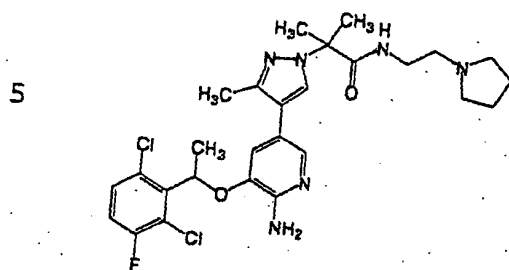
22. Verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

30

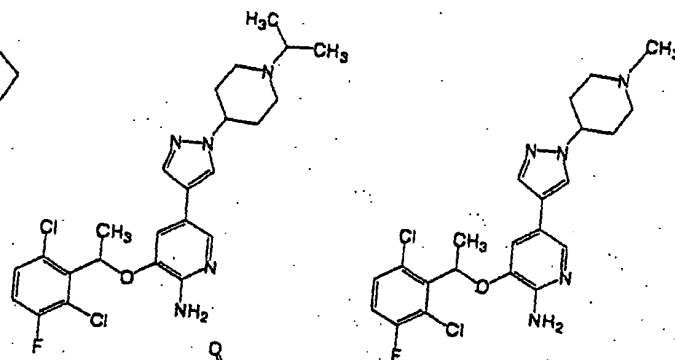
35



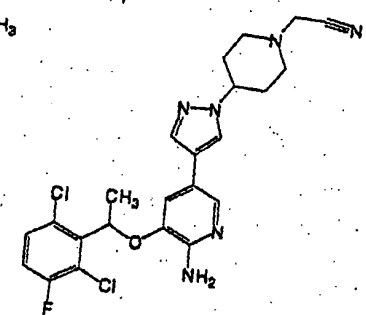
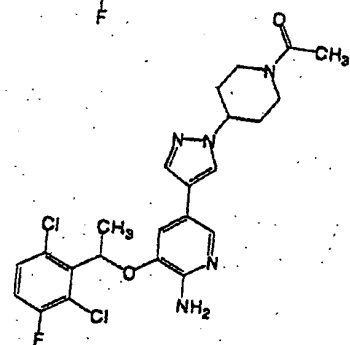
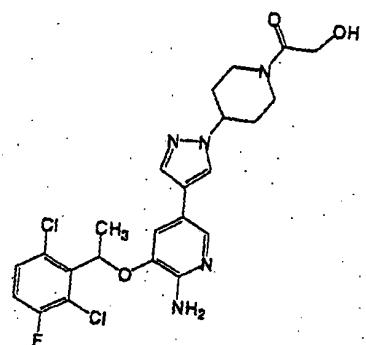




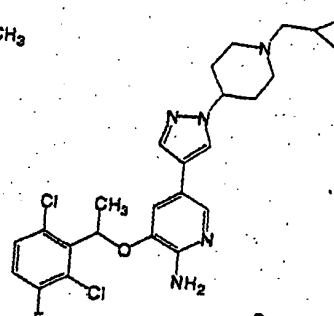
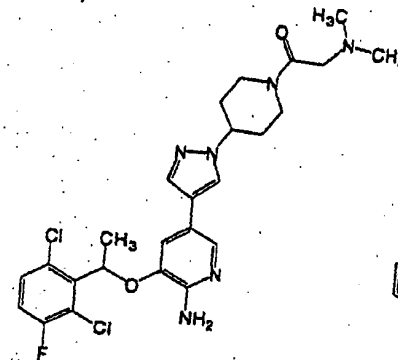
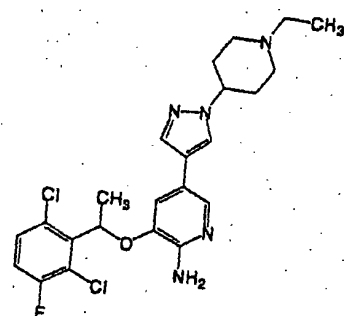
10



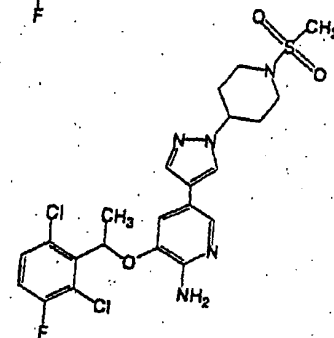
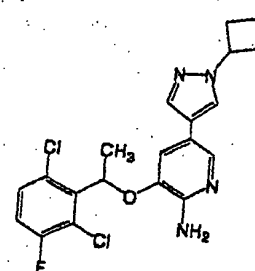
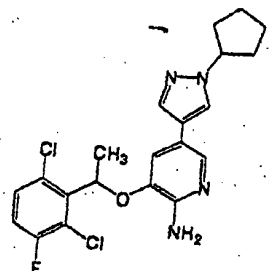
15



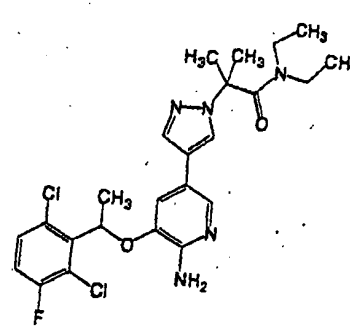
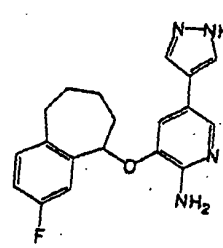
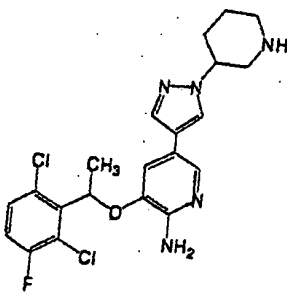
20



25

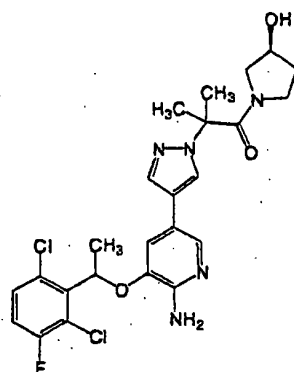


30

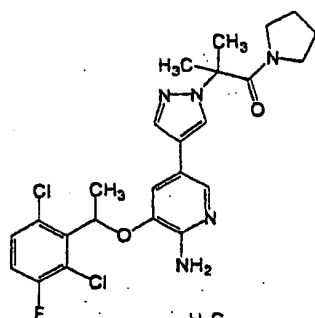


35

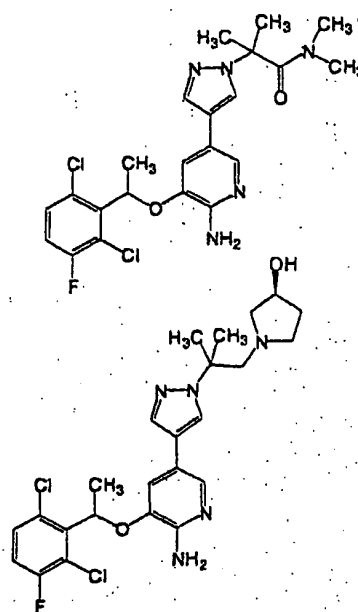
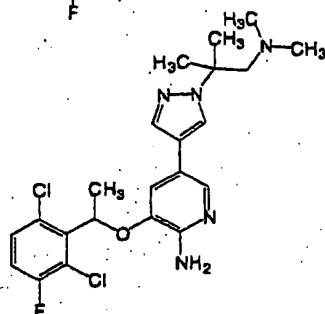
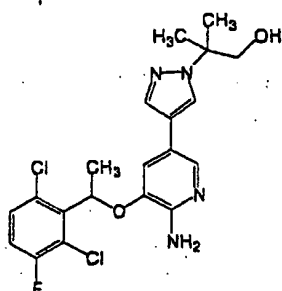
5



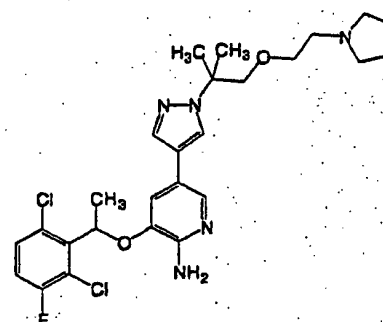
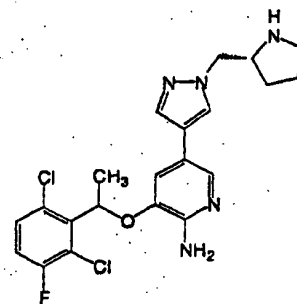
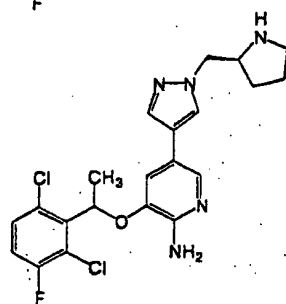
10



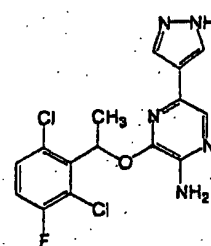
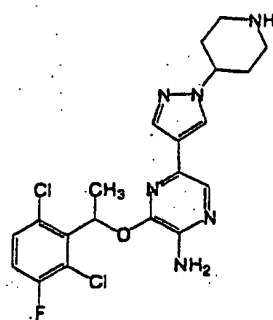
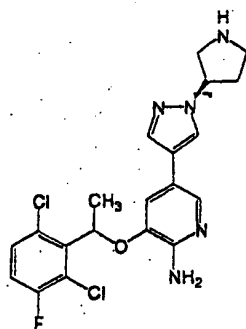
15



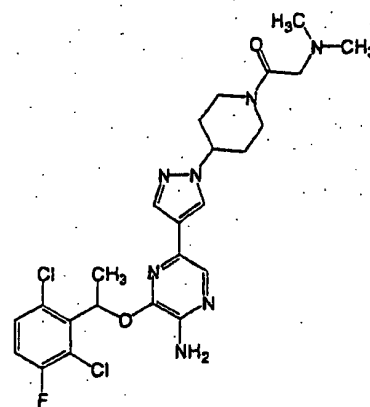
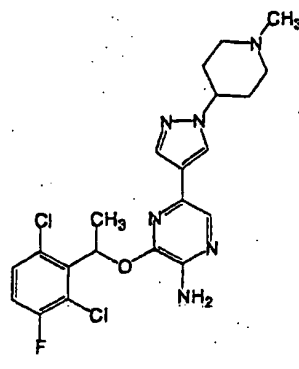
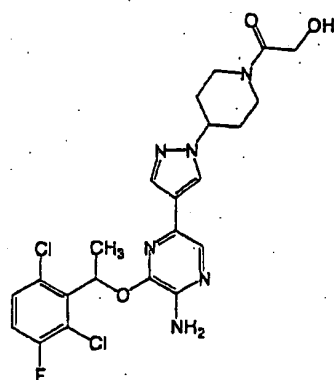
20



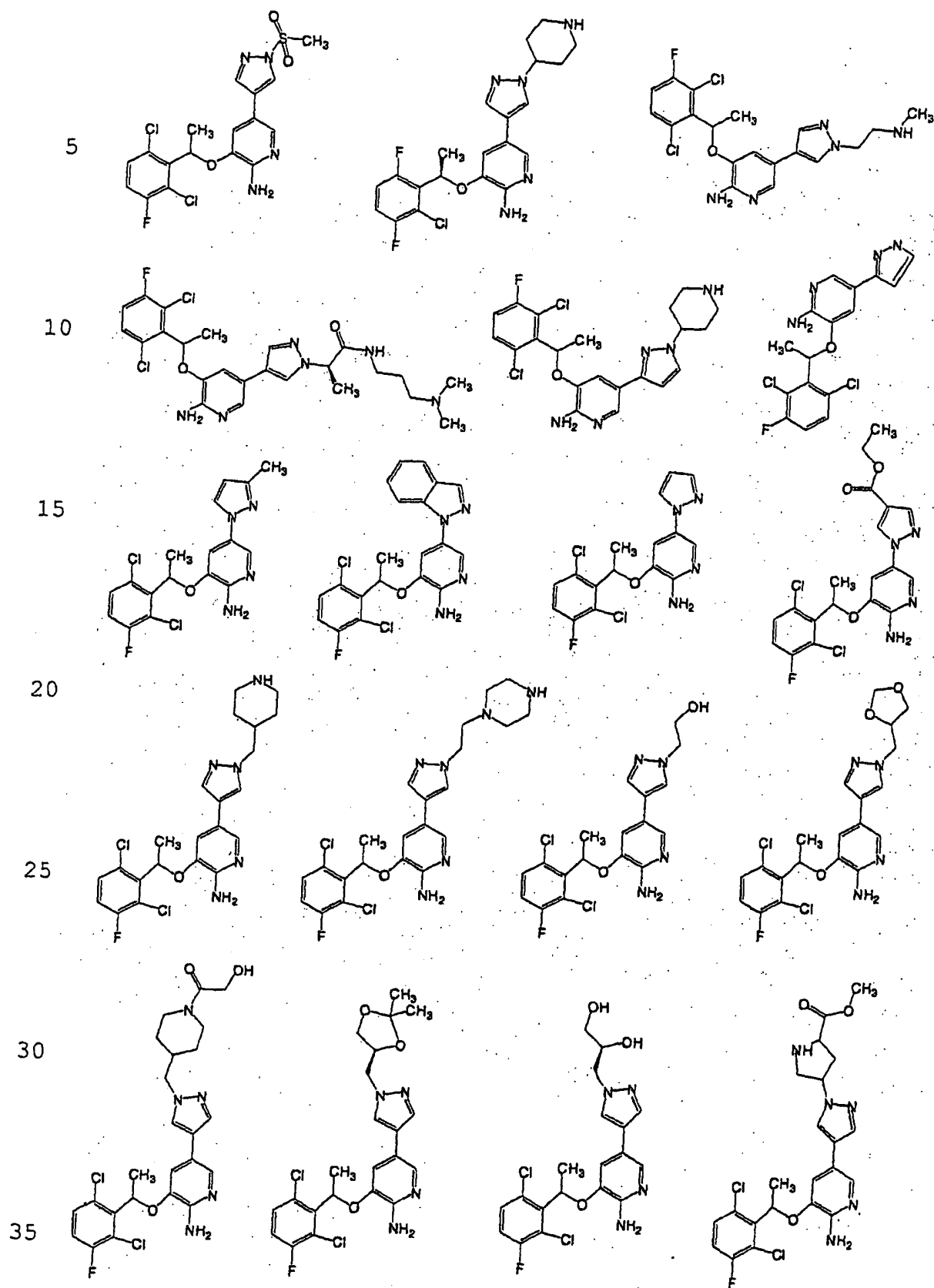
25

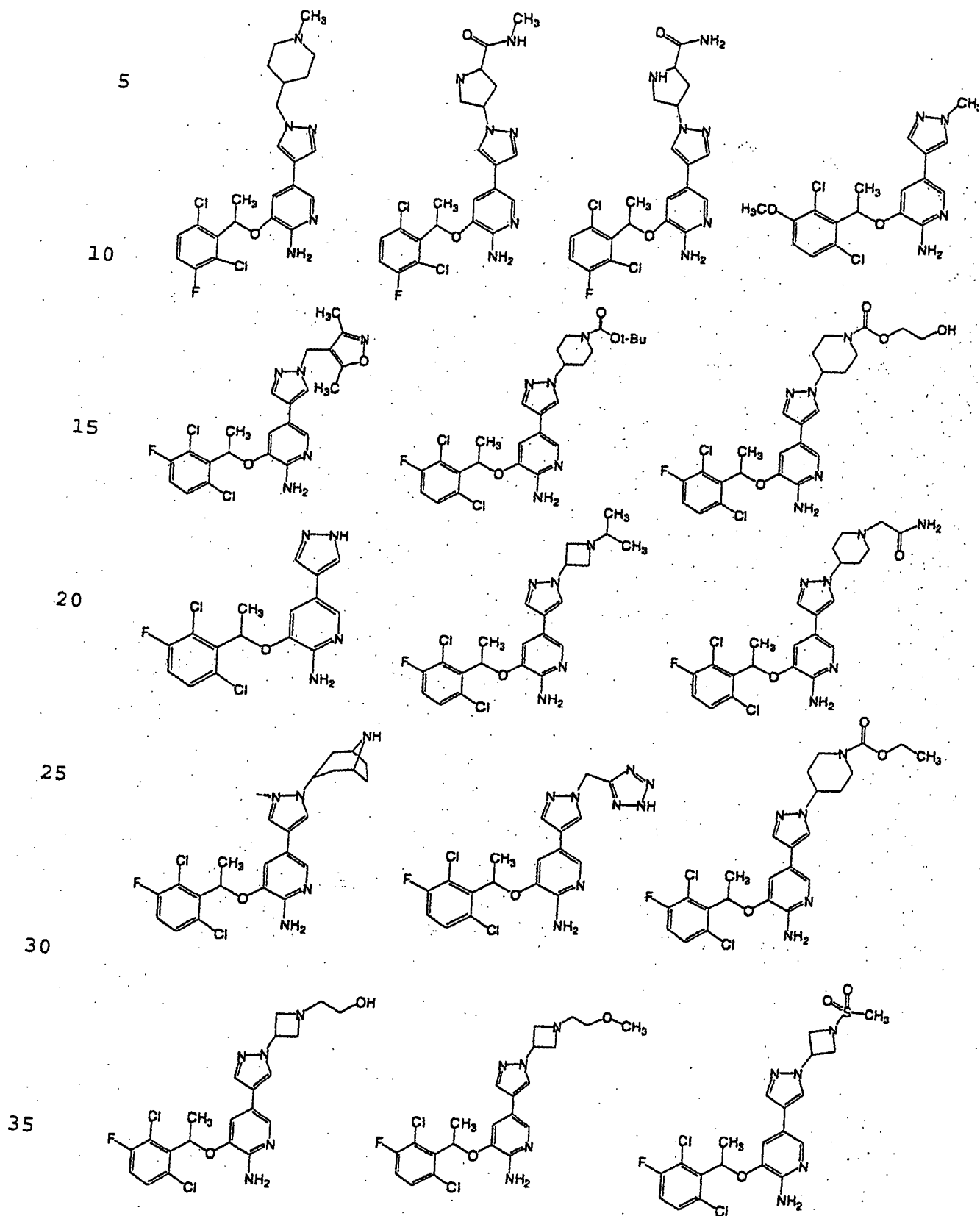


30

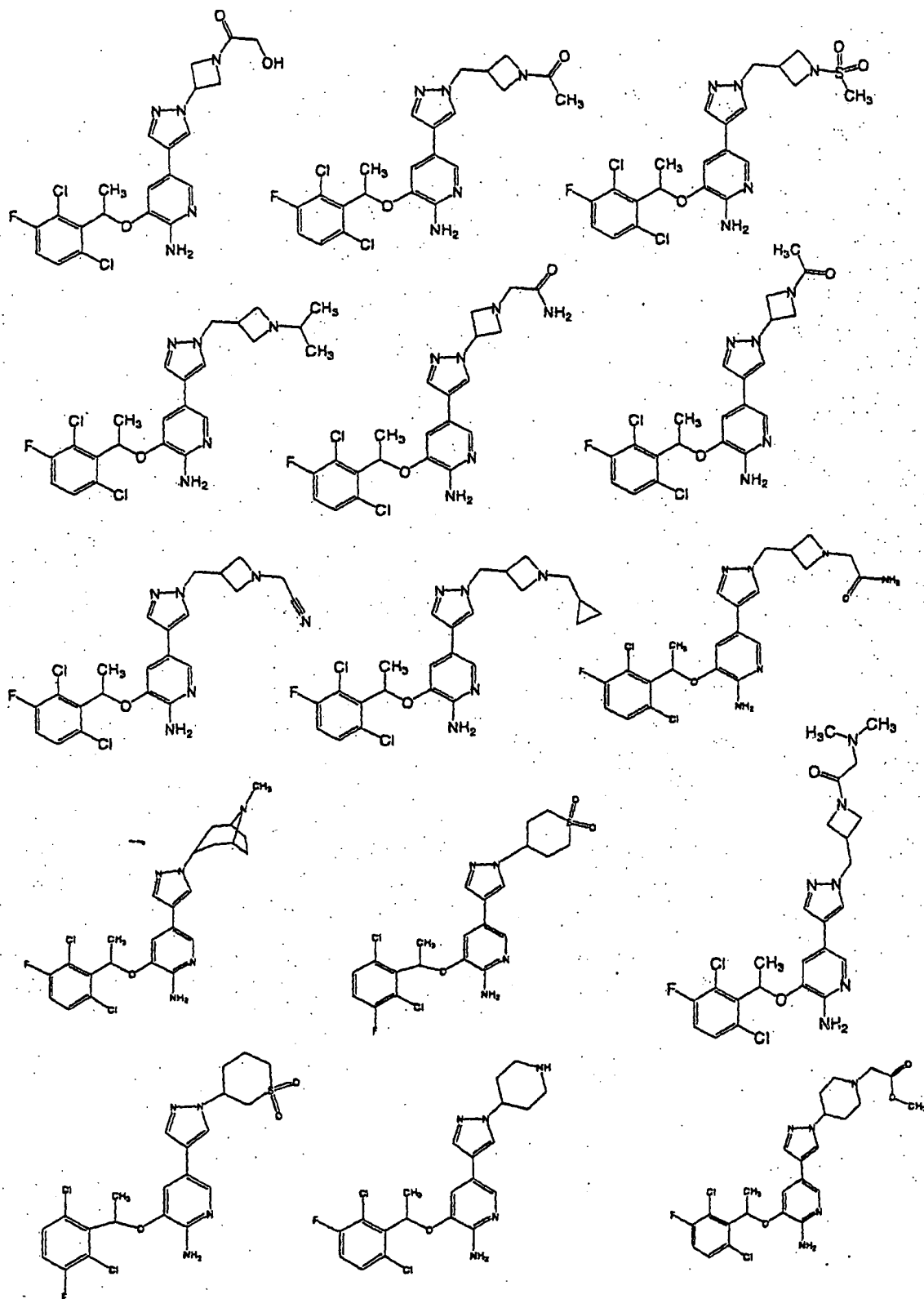


35

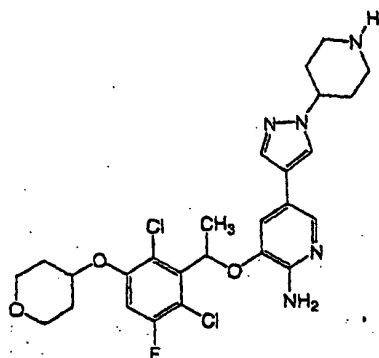




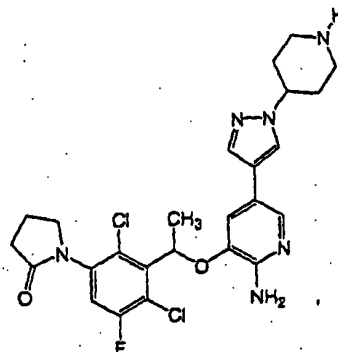
35



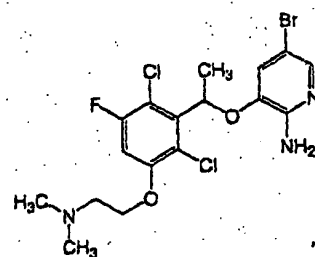
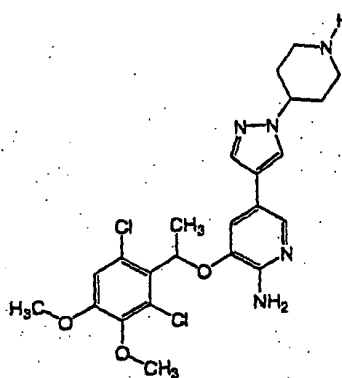
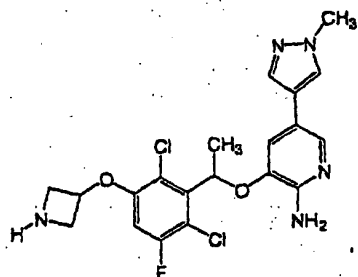
5



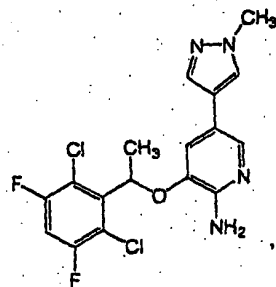
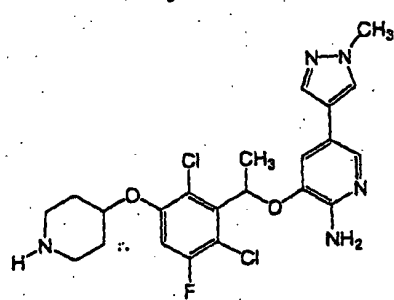
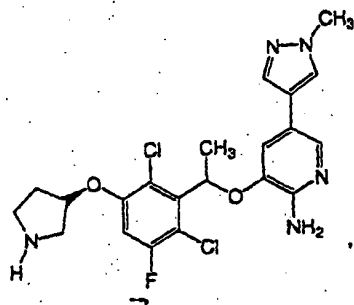
10



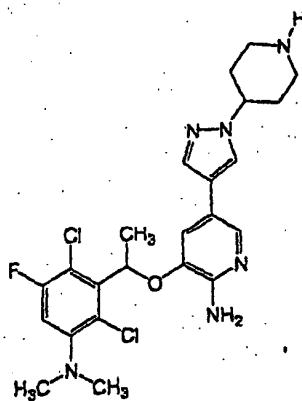
15



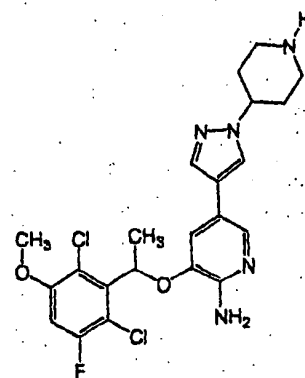
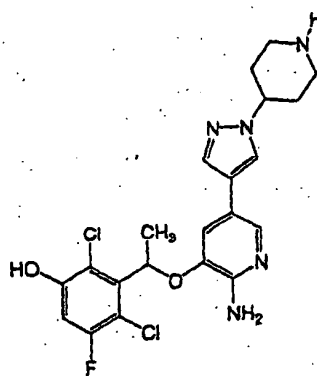
20



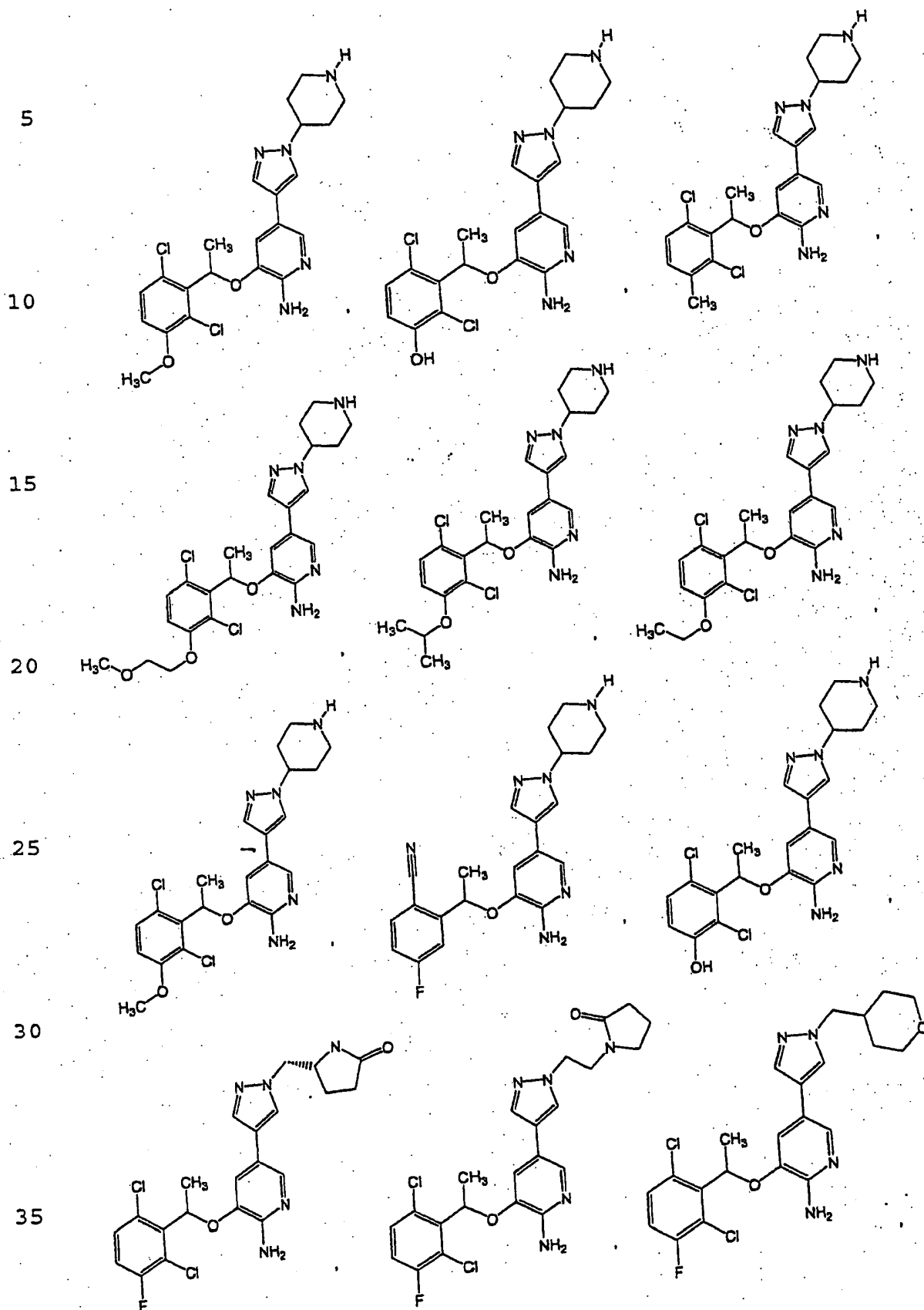
25

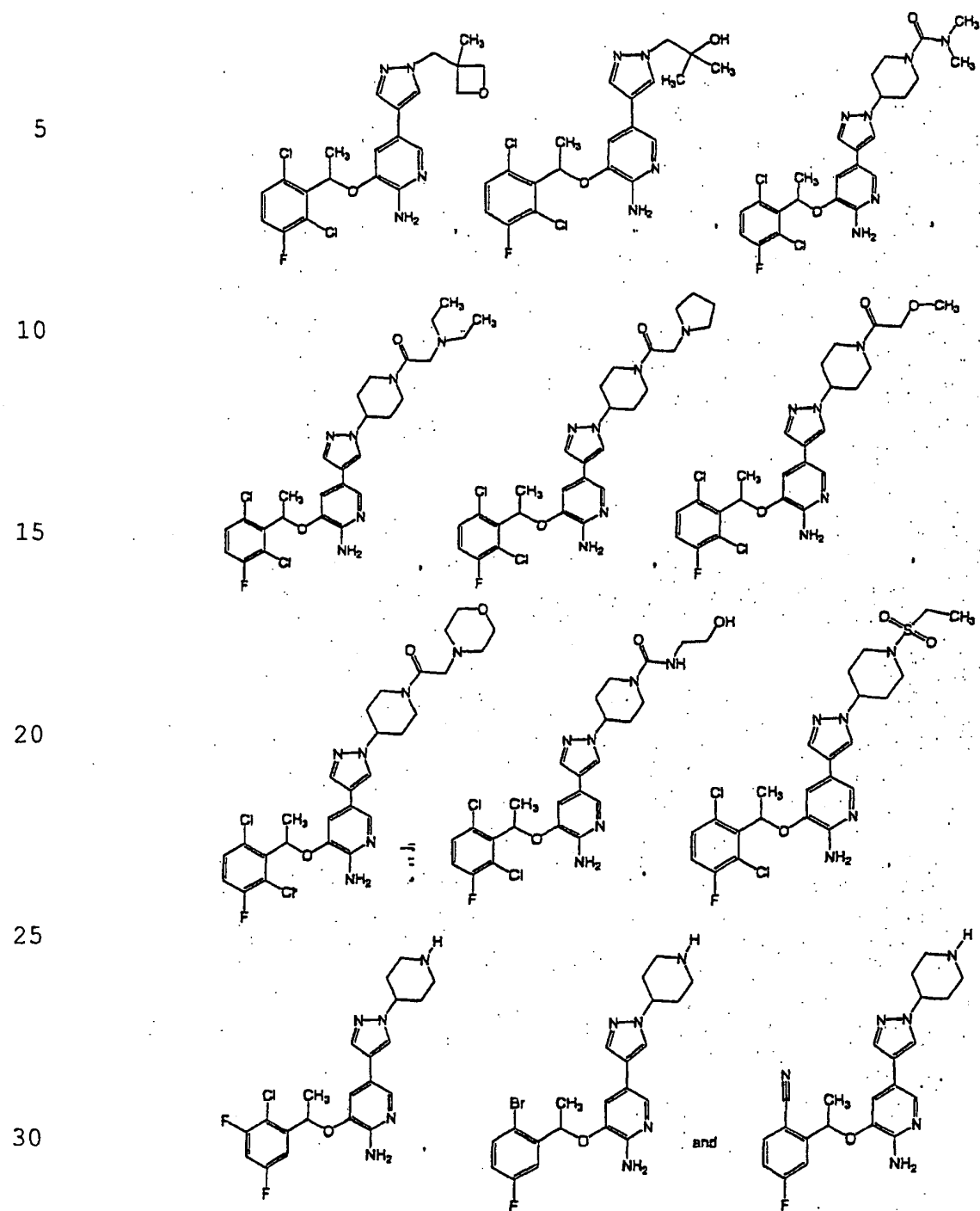


30



35





of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat daarvan.

23. Farmaceutisch preparaat, omvattende een verbinding volgens conclusie 1 en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

5

24. Gebruik van een verbinding, zout, hydraat of solvaat volgens een der conclusies 1-22 voor de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen van abnormale celgroei bij een zoogdier.

1029809

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur			
Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
E, X	WO 2005/082411 A (CHRISTENSEN JAMES G) 9 september 2005 * pagina 6, regel 29; conclusie 6 * ---	1-6, 8-24	C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14
X	WO 2004/076412 A (SUGEN INC) 10 september 2004 * gehele document * ---	1-6, 8-24	A61K31/497 A61K31/4439 A61P35/00
A	US 5409943 A (SMITHKLINE BEECHAM INTERCREDIT) 25 april 1995 * verbinding II * -----		Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 8 C07D A61K
			Computerbestanden EPODOC REGISTRY (STN) CAPLUS (STN) MARPAT (STN)

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies: Alle conclusies. Aangenomen is hierbij dat in conclusies 11, 13, 15, 17 en 19 verwezen had moeten worden naar respectievelijk conclusies 10, 12, 14 en 18.

Niet (volledig) onderzocht: Hoewel conclusie 24 een medische werkwijze lijkt te betreffen, welke volgens Artikel 7,

conclusies met redenen: ²

lid 2, Rijksoctrooiwet 1995, niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling

Datum waarop het
onderzoek werd voltooid:

8 juni 2006

Vooronderzoeker: Dr. R.B. Boers

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1029809

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 14 juni 2006.

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
WO2005082411 A	2005-09-09		
WO2004076412 A	2004-09-10	MA27713 A	2006-01-02
US5409943 A	1995-04-25	EP0625143 A	1994-11-23
		JP7503021T T	1995-03-30

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev