

19



Octrooi­centrum
Nederland

11 1027084

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1027084

22 Ingediend: 22.09.2004

51 Int.Cl.:
A61K31/4196 (2006.01) **C07D249/08** (2006.01)
A61P15/00 (2006.01) **A61K31/4439** (2006.01)
A61K31/501 (2006.01) **A61K31/497** (2006.01)
C07D401/04 (2006.01) **C07D401/14** (2006.01)
A61K31/506 (2006.01) **A61K31/53** (2006.01)

30 Voorrang:
 22.09.2003 GB 0322159
 12.02.2004 GB 0403150
 05.07.2004 GB 0415110

41 Ingeschreven:
 24.03.2005 I.E. 2005/06

47 Dagtekening:
 24.01.2006

45 Uitgegeven:
 03.04.2006 I.E. 2006/04

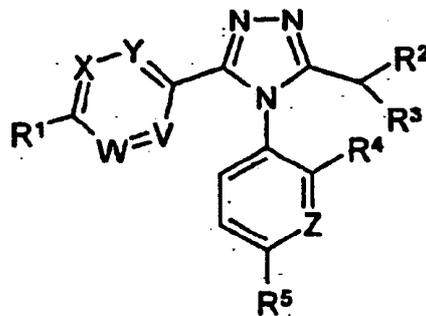
73 Octrooihouder(s):
**Pfizer Inc. te New York, New York,
 Verenigde Staten van Amerika (US).**

72 Uitvinder(s):
**Alan Daniel Brown te Sandwich (GB).
 David Ellis te Sandwich (GB).
 Christopher Ronald Smith te San Diego,
 California (US).**

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

54 Gesubstitueerde triazolderivaten als oxytocine-antagonisten.

57 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een klasse van gesubstitueerde 1,2,4-triazolen van formule (I), waarin V, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴ en R⁵ bepaalde gedefinieerde betekenissen hebben. Deze verbindingen hebben activiteit als oxytocine-antagonisten. Verder heeft de uitvinding betrekking op toepassingen van de verbindingen van formule (I), op werkwijzen voor de bereiding daarvan en op preparaten die de inhibitoren bevatten. Deze inhibitoren zijn toepasbaar op een verscheidenheid van therapeutische gebieden omvattende seksuele disfunctie, in het bijzonder voortijdige zaadlozing.



NL C 1027084

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

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

GESUBSTITUEERDE TRIAZOOLDERIVATEN ALS OXYTOCINE-ANTAGONISTEN

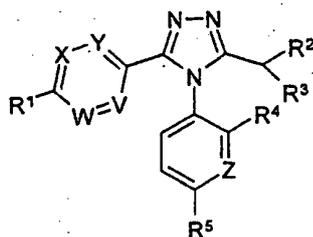
5

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een klasse van gesubstitueerde 1,2,4-triazolen met activiteit als oxytocine-antagonisten, op toepassingen daarvan, op werkwijzen voor de bereiding daarvan en op preparaten die de genoemde inhibitoren bevatten. Deze inhibitoren zijn bruikbaar op een verscheidenheid van therapeutische gebieden omvattende seksuele disfunctie, in het bijzonder voortijdige zaadlozing (P.E.)

Eur. J. Med. Chem. 1985, 20(3), blz 257-266, heeft betrekking op derivaten van 1,2,4-triazolen met analgetische en anti-ontstekings-eigenschappen. WO 03/053437 heeft betrekking op 1,2,4-triazolen met activiteit als oxytocine-antagonisten. EP 1 293 503 heeft betrekking op derivaten van 1,2,4-triazolen met glycinetransporter-inhiberende eigenschappen.

Het eerste aspect van de onderhavige uitvinding verschafft verbindingen van formule (I)

25



(I)

30

waarbij

V, W, X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn, staan voor C-R⁶ of N;

Z C-H of N is;

R¹ is gekozen uit:

35

(i) een fenyling gesubstitueerd met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-

alkoxy, cyaan, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$; en

(ii) een vijf- tot zevenledige aromatische heterocyclische ring die 1-3 heteroatomen bevat gekozen uit N, O en S en N-oxiden daarvan; welke ring eventueel gesubstitueerd is met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, gekozen uit halogeen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyaan, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$;

R^2 is gekozen uit:

10 (i) H, OH, OR^9 , NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$;

(ii) een 5-7-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat; welke ring eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen gekozen uit (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy en $C(O)NR^7R^8$; en

15 (iii) (C_1-C_6) alkyl eventueel gesubstitueerd met een N-verbonden 5-7-ledige heteroring die 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat;

R^3 is gekozen uit H en (C_1-C_6) alkyl;

R^4 is gekozen uit H, (C_1-C_6) alkyl en OR^9 ;

20 R^5 is gekozen uit halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$;

R^6 is gekozen uit H, halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyaan, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$, $N[C(O)R^{10}]_2$ en $C(O)NR^7R^8$;

R^7 en R^8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, zijn
25 gekozen uit H en (C_1-C_6) alkyl;

R^9 (C_1-C_6) alkyl is, dat eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen elk onafhankelijk gekozen uit (C_1-C_6) alkoxy en een N-verbonden 5-7-ledige heteroring die 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat; en

30 R^{10} is gekozen uit (C_1-C_6) alkyl en (C_1-C_6) alkoxy;

een tautomeer daarvan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer;

met de voorwaarde dat de verbinding van formule (I)
35 niet is:

3-ethyl-5-(4-imidazool-1-ylfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4H-[1,2,4]triazool,

3-(3',5'-dichloorbifenyl-4-yl)-4-(2-methoxyfenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool,

3-(3',5'-bis-trifluormethylbifenyl-4-yl)-4-(2-fluorfenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool, of

5 3-(3',5'-bis-trifluormethylbifenyl-4-yl)-5-methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)-4H-[1,2,4]triazool.

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

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

15 Een heteroring kan verzadigd, partieel verzadigd of aromatisch zijn. Voorbeelden van heterocyclische groepen zijn thiolanyl, pyrrolidiny, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, sulfolanyl, dioxolanyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, piperidiny, pyrazolinyl, pyrazolidinyl,
20 dioxanyl, morfoliny, dithianyl, thiomorfoliny, piperazinyl, azepiny, oxazepiny, thiazepiny, thiazolinyl en diazapanyl. Voorbeelden van aromatische heterocyclische groepen zijn furyl, thiënyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl,
25 pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl.

Tenzij anders aangegeven betekent de term "gesubstitueerd" gesubstitueerd met één of meer gedefinieerde groepen. In het geval waarin groepen kunnen worden gekozen uit
30 een aantal alternatieve groepen kunnen de gekozen groepen gelijk of verschillend zijn.

Voorkeursaspecten van de uitvinding worden hieronder omschreven.

In een voorkeursaspect omvat de onderhavige uitvinding
35 verbindingen van formule (I) waarbij

1 of 2 van de groepen V, W, X en Y staan voor N wanneer de rest staat voor C-R⁶;

Z C-H of N is;

R¹ is gekozen uit:

(i) een fenylring gesubstitueerd met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂; en

(ii) een vijf- tot zevenledige aromatische heterocyclische ring die 1-3 heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S en N-oxiden daarvan; welke ring eventueel gesubstitueerd is met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂;

Bij voorkeur is R² gekozen uit:

(i) H, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkoxy, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂; en

(ii) een 5-7-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat; welke ring eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen gekozen uit (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy en C(O)NR⁷R⁸;

is R³ gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl;

is R⁴ gekozen uit H, (C₁-C₆)alkyl en OR⁹;

is R⁵ (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy of NR⁷R⁸;

is R⁶ H, halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan of NR⁷R⁸;

zijn R⁷ en R⁸, die gelijk of verschillend kunnen zijn, gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl;

is R⁹ (C₁-C₆)alkyl, eventueel gesubstitueerd met (C₁-C₆)alkoxy; en

is R¹⁰ gekozen uit (C₁-C₆)alkyl en (C₁-C₆)alkoxy; een tautomeer daarvan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

In een ander voorkeursaspect omvat de onderhavige uitvinding verbindingen van formule (I) waarbij

1 of 2 van de groepen V, W en Y staan voor N wanneer de rest staat voor C-R⁶ en X CH is;

Z C-H of N is;

R¹ is gekozen uit:

(i) een fenylring gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy en
5 cyaan; en

(ii) een pyridylring of N-oxide daarvan, elk gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen,
10 (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy en cyaan;

R² is gekozen uit:

(i) H, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy en
N((C₁-C₃)alkyl)₂; en

(ii) een 5-ledige N-verbonden heteroring die 1-3
15 stikstofatomen bevat, welke ring eventueel gesubstitueerd
is met C(O)NR⁷R⁸;

R³ is gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ is gekozen uit H, (C₁-C₆)alkyl en OR⁹;

R⁵ (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy of NR⁷R⁸ is;

20 R⁶ H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy of NR⁷R⁸ is;

R⁷ en R⁸, die gelijk of verschillend kunnen zijn, zijn
gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl; en

R⁹ (C₁-C₆)alkyl eventueel gesubstitueerd met methoxy
is;

25 een tautomeer daarvan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

In een ander voorkeursaspect omvat de onderhavige uitvinding verbindingen van formule (I) waarbij

30 W en Y elk onafhankelijk CH of N zijn en X en V beide CH zijn;

Z N is;

R¹ een fenylring is, gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit fluor, chloor, methyl, methoxy en
35 cyaan;

R² is gekozen uit H, methoxy, ethoxy, 2-methoxyethoxy,

dimethylamino, 1,2,3-triazool-2-yl en pyrrolidiny1, welke laatstgenoemde eventueel gesubstitueerd is met CONH₂;

R³ is gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ H is; en

5 R⁵ methoxy is;

een tautomeer daarvan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

Voorkeursuitvoeringsvormen van de verbindingen van
10 formule (I) volgens de bovenstaande aspecten zijn die welke twee of meer van de volgende voorkeuren omvatten.

Bij voorkeur staan 1 of 2 van de groepen V, W, X en Y voor N wanneer de rest C-R⁶ voorstelt.

In een voorkeursuitvoeringsvorm is X CH.

15 In een voorkeursuitvoeringsvorm staan 1 of 2 van de groepen V, W en Y voor N wanneer de rest C-R⁶ voorstelt en X CH is.

Bij voorkeur is Y N of CR⁶.

20 Met meer voorkeur zijn V, W en Y elk onafhankelijk CH, C-OCH₃ of N.

Met de meeste voorkeur zijn W en Y elk onafhankelijk CH of N.

In de meest geprefereerde uitvoeringsvorm zijn W en Y elk onafhankelijk CH of N en zijn X en V beide CH.

25 In een voorkeursuitvoeringsvorm is Z N.

In een andere voorkeursuitvoeringsvorm is Z CH.

Bij voorkeur is R¹ gekozen uit:

30 (i) een fenylring gesubstitueerd met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂; en

35 (ii) een vijf- tot zevenledige aromatische heterocyclische ring die 1-3 heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S en N-oxiden daarvan; welke ring eventueel gesubstitueerd is met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂;

Met meer voorkeur is R^1 gekozen uit:

(i) een fenyling gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, 5 cyaan, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$;

(ii) een pyridylring of N-oxide daarvan elk gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyaan, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ 10 en $N[C(O)R^{10}]_2$.

Met nog meer voorkeur is R^1 gekozen uit:

(i) een fenyling gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy en 15 cyaan; en

(ii) een pyridylring of N-oxide daarvan, elk gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy en cyaan.

20 In een voorkeursuitvoeringsvorm is R^1 een fenyling gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit fluor, chloor, methyl, methoxy en cyaan.

In een andere voorkeursuitvoeringsvorm is R^1 pyridine- 25 N-oxide gesubstitueerd met twee methylgroepen.

Bij voorkeur is R^2 gekozen uit:

(i) H, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy- (C_1-C_6) alkoxy, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$; en

(ii) een 5-7-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 30 heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S; welke ring eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen gekozen uit (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy en $C(O)NR^7R^8$.

Met meer voorkeur is R^2 gekozen uit:

(i) H, (C_1-C_3) alkoxy, (C_1-C_3) alkoxy- (C_1-C_3) alkoxy en 35 $N((C_1-C_3)alkyl)_2$; en

(ii) een 5-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 stikstofatomen bevat, welke ring eventueel gesubstitueerd

is met $C(O)NR^7R^8$.

Met nog meer voorkeur is R^2 gekozen uit H, methoxy, ethoxy, 2-methoxyethoxy, dimethylamino, 1,2,3-triazool-2-yl en pyrrolidinyll, welke laatstgenoemde eventueel gesubstitueerd is met $CONH_2$.

5 Met de meeste voorkeur is R^2 gekozen uit H en methoxy.

Bij voorkeur is R^3 H of (C_1-C_3) alkyl.

Met de meeste voorkeur is R^3 H.

Bij voorkeur is R^4 H, (C_1-C_3) alkyl of OR^9 .

10 Met meer voorkeur is R^4 H, (C_1-C_3) alkyl of (C_1-C_3) -alkoxy.

Met de meeste voorkeur is R^4 H, methyl of methoxy.

In een voorkeursuitvoeringsvorm is R^4 H.

Bij voorkeur is R^5 (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy of NR^7R^8 .

15 Met meer voorkeur is R^5 (C_1-C_3) alkoxy of NR^7R^8 .

Met de meeste voorkeur is R^5 methoxy of $NHCH_3$.

In een voorkeursuitvoeringsvorm is R^5 methoxy.

Bij voorkeur is R^6 H, halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, cyaan of NR^7R^8 .

20 Met meer voorkeur is R^6 H, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy of NR^7R^8 .

Met nog meer voorkeur is R^6 H, (C_1-C_3) alkyl of (C_1-C_3) -alkoxy.

Met de meeste voorkeur is R^6 H, methyl of methoxy.

25 In een voorkeursuitvoeringsvorm is R^6 H of methyl.

In een meest geprefereerde uitvoeringsvorm is R^6 H.

Bij voorkeur is R^7 H of (C_1-C_3) alkyl.

Met de meeste voorkeur is R^7 H of methyl.

Bij voorkeur is R^8 H of (C_1-C_3) alkyl.

30 Met de meeste voorkeur is R^8 H of methyl.

Bij voorkeur is R^9 (C_1-C_6) alkyl eventueel gesubstitueerd met (C_1-C_6) alkoxy.

Met meer voorkeur is R^9 (C_1-C_6) alkyl eventueel gesubstitueerd met methoxy.

35 Met de meeste voorkeur is R^9 methyl.

Voorkeursverbindingen van formule (I) zijn:

2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-

- methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;
2-(2,3-dimethylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;
5-(4-fluor-2-methylfenyl)-2-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;
5-(2,3-dimethylfenyl)-2-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;
1-[5-[5-(2,3-dimethylfenyl)-pyridine-2-yl]-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-ylmethyl]-pyrrolidine-(2S)-2-carbonzuur-amide;
5-(2,3-dimethylfenyl)-2-(5-pyrrolidine-1-ylmethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;
2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(4-cyaan-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(4-cyaan-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
5-(4-cyaan-2-methylfenyl)-2-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;
2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;
2-(2-fluor-5-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(2-fluor-5-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
2-(2,5-difluorfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

1027084-

- 2-(3,5-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
- 2-(2,5-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
- 5 2-(2,5-dichloorfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
- 2-(2-fluor-5-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
- 2-(3,5-difluor-fenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;
- 10 2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;
- 2-(5-chloor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]-pyridine;
- 15 2-(4-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]-pyridine;
- 20 2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;
- 2-(5-fluor-2-methylfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;
- 25 2-methoxy-5-{3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-5-[6-(2-methoxy-5-methylfenyl)pyridine-3-yl]-4H-1,2,4-triazool-4-yl}pyridine;
- 2-(2-fluor-3-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;
- 30 2-(3,5-difluorfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;
- 35 2-(2,5-dimethoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]-pyridine;

2- (3-chloor-4-fluorfenyl) -5- [5- [(2-methoxyethoxy)-
methyl]-4- (6-methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-
3-yl] pyridine;

en 2- (3-fluor-2-methoxyfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4-
5 (6-methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazi-
ne;

2- (3-fluor-2-methoxyfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-
3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

en tautomeren daarvan en farmaceutisch aanvaardbare
10 zouten, solvaten en polymorfen van de genoemde verbinding
of het genoemde tautomeer.

Meest geprefereerde verbindingen van formule (I)
zijn:

2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- (5-methoxymethyl-4- (6-
15 methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;

2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- (5-methoxymethyl-4- (6-me-
thoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;

5- (4-fluor-2-methylfenyl) -2- (5-methoxymethyl-4- (6-
methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;

20 5- (2, 3-dimethylfenyl) -2- (5-methoxymethyl-4- (6-me-
thoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;

1- [5- [5- (2, 3-dimethylfenyl) -pyridine-2-yl] -4- (6-me-
thoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-ylmethyl] -pyrro-
lidine- (2S) -2-carbonzuur-amide;

25 5- (2, 3-dimethylfenyl) -2- (5-pyrrolidine-1-ylmethyl-4-
(6-methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridi-
ne;

2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-
methoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

30 2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-me-
thoxypyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- [4- (6-methoxypyridine-
3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- [4- (6-methoxypyridine-3-yl) -
35 5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

2- (4-cyaan-2-methylfenyl) -5- [4- (6-methoxypyridine-3-
yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(4-cyaan-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

5 5-(4-cyaan-2-methylfenyl)-2-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;

10 en 2-(3-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]pyrazine;

2-(3-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

15 en tautomeren daarvan en farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten en polymorfen van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen van formule (I) omvatten de zuuradditiezouten daarvan.

20 Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de acetaat-, aspartaat-, benzoaat-, besylaat-, bicarbonaat/carbonaat-, bisulfaat/sulfaat-, boraat-, camsylaat-, citraat-, edisylaat-, esylaat-, formiaat, fumarfaat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochloride/chloride-, hydrobromide/bromide-,
25 hydrojodide/jodide, isethionaat-, lactaat-, malaat-, maleaat-, malonaat-, mesylaat-, methylsulfaat-, naftylaat-, 2-napsylaat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-, palmitaat-, pamoaat-, fosaat/hydrogeenfosfaat/dihydrogeenfosfaat-, saccharaat-, stearaat-, succinaat-,
30 tartraat-, tosylaat- en trifluoracetaat-zouten.

Hemi-zouten van zuren kunnen ook worden gevormd, bij voorbeeld hemisulfaat-zouten.

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

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen

van formule (I) kunnen worden bereid door één of meer van drie methoden:

(i) door de verbinding van formule (I) te laten reageren met het gewenste zuur;

5 (ii) door een zuur-labiele beschermende groep te verwijderen van een geschikte voorloper van de verbinding van formule (I) onder toepassing van het gewenste zuur; of

(iii) door een zout van de verbinding van formule (I) om te zetten in een ander door reactie met een geëgend
10 zuur of door middel van een geschikte ionenuitwisselingskolom.

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

De verbindingen van de uitvinding kunnen bestaan zowel in ongesolvateerde als in gesolvateerde vorm. De term
20 'solvaat' wordt hier gebruikt ter beschrijving van een moleculair complex omvattende de verbinding van de uitvinding en een stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheid van één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bij voorbeeld ethanol. De term 'hydraat' wordt gebruikt wanneer het genoemde oplosmiddel wa-
25 ter is.

Binnen de omvang van de uitvinding vallen complexen zoals clathraten, geneesmiddel-gastheer-insluitcomplexen waarbij het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn in
30 stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Ook omvat zijn complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische componenten bevatten, die in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden aanwezig kunnen zijn. De resulterende complexen
35 kunnen geïoniseerd, partieel geïoniseerd of niet-geïoniseerd zijn. Voor een overzicht van zulke complexen, zie Haleblan, J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 (aug 1975).

Hierna omvatten alle verwijzingen naar verbindingen van formule (I) verwijzingen naar zouten, solvaten en complexen daarvan en naar solvaten en complexen van zouten daarvan.

5 De verbindingen van de uitvinding omvatten verbindingen van formule (I) als hierboven omschreven, omvattende alle polymorfen en kristalhabitussen daarvan, pro-drugs en isomeren daarvan (omvattende optische, geometrische en tautomere isomeren) als hierna omschreven en isotoop-ge-
10 merkte verbindingen van formule (I).

Als aangegeven vallen zogenaamde "pro-drugs" (geneesmiddelvoorlopers) van de verbindingen van formule (I) ook binnen de omvang van de uitvinding. Zo kunnen bepaalde derivaten van verbindingen van formule (I) die zelf mogelijk
15 weinig of geen farmacologische activiteit hebben, wanneer toegediend in of op het lichaam, worden omgezet in verbindingen van formule (I) met de gewenste activiteit, bij voorbeeld door hydrolytische splitsing. Zulke derivaten worden aangeduid als "pro-drugs". Verdere informatie met
20 betrekking tot de toepassing van pro-drugs kan men vinden in Pro-drugs as New Delivery Systems, Vol. 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).

25 Pro-drugs volgens de uitvinding kunnen bij voorbeeld worden geproduceerd door vervangen van geëigende functionaliteiten aanwezig in de verbindingen van formule (I) door bepaalde groeperingen bekend aan de deskundigen als 'pro-groeperingen' zoals bij voorbeeld beschreven in
30 Design of Prodrugs van H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Enige voorbeelden van pro-drugs volgens de uitvinding omvatten:

(i) wanneer de verbinding van formule (I) een alcoholfunctionaliteit (-OH) bevat, een ether daarvan, bij
35 voorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de alcoholfunctionaliteit van de verbinding van formule (I) is vervangen door (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; en

(ii) wanneer de verbinding van formule (I) een primaire of secundaire aminofunctionaliteit ($-\text{NH}_2$ of $-\text{NHR}$ waarbij $\text{R} \neq \text{H}$) bevat, een amide daarvan, bij voorbeeld een verbinding waarbij, afhankelijk van het geval, één waterstof of beide waterstoffen van de aminofunctionaliteit van de verbinding van formule (I) is/zijn vervangen door $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alkanoyl.

Verdere voorbeelden van vervangingsgroepen volgens de bovenstaande voorbeelden en voorbeelden van andere pro-drug-types kan men vinden in de voornoemde literatuurplaatsen.

Verder kunnen bepaalde verbindingen van formule (I) zelf dienst doen als pro-drugs van andere verbindingen van formule (I).

Ook omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn metabolieten van verbindingen van formule (I), d.w.z. verbindingen gevormd in vivo na toediening van het geneesmiddel. Enkele voorbeelden van metabolieten volgens de uitvinding omvatten:

(i) wanneer de verbinding van formule (I) een methylgroep bevat, een hydroxymethyl derivaat daarvan ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) wanneer de verbinding van formule (I) een alkoxygroep bevat, een hydroxy derivaat daarvan ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

(iii) wanneer de verbinding van formule (I) een tertiaire aminogroep bevat, een secundair aminoderivaat daarvan ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ of $-\text{NHR}^2$);

(iv) wanneer de verbinding van formule (I) een secundaire aminogroep bevat, een primair derivaat daarvan ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) wanneer de verbinding van formule (I) een fenylgedeelte bevat, een fenolderivaat daarvan ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); en

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

Verbindingen van formule (I) die één of meer asymme-

trische koolstofatomen bevatten kunnen bestaan als twee of meer stereo-isomeren. Wanneer een verbinding van formule (I) een alkenyl- of alkenyleengroep bevat zijn geometrische cis/trans- (of Z/E-)isomeren mogelijk. Wanneer structurele isomeren interconverteibel zijn via een lage-energie-barrière kan tautomere isomerie ('tautomerie') optreden. Dit kan de vorm aannemen van protontautomerie in verbindingen van formule (I) die bij voorbeeld een imino-, keto- of oxime-groep bevatten, of zogenaamde valentietautomerie in verbindingen die een aromatisch gedeelte bevatten. Daaruit volgt dat een enkele verbinding meer dan één type isomerie kan vertonen.

Binnen de omvang van de onderhavige uitvinding vallen alle stereo-isomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen van formule (I), omvattende verbindingen die meer dan één type isomerie vertonen en mengsels van één of meer daarvan. Ook omvat zijn zuuradditie-zouten waarbij het tegenion optisch actief is, bij voorbeeld d-lactaat, of racemisch, bij voorbeeld dl-tartraat.

Cis/trans-isomeren kunnen worden gescheiden door conventionele technieken die algemeen bekend zijn aan de deskundigen, bij voorbeeld chromatografie en gefractioneerde kristallisatie.

Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van individuele enantiomeren omvatten chirale synthese van een geschikte optisch zuivere voorloper of resolutie van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) onder toepassing van bij voorbeeld chirale hoge-druk-vloeistof-chromatografie (HPLC).

Alternatief kan men het racemaat (of een racemische voorloper) laten reageren met een geschikte optisch actieve verbinding, bij voorbeeld een alcohol, of, in het geval waarin de verbinding van formule (I) een zuur of een basisch gedeelte bevat, een base of een zuur, zoals 1-fenylethylamine of wijnsteenzuur. Het resulterende diastereomere mengsel kan worden gescheiden door chromatografie en/of

gefractioneerde kristallisatie en één diastereo-isomeer of beide diastereo-isomeren kan/kunnen worden omgezet in het overeenkomstige zuivere enantiomeer (de overeenkomstige zuivere enantiomeren) door middelen die algemeen bekend zijn aan de deskundige.

Chirale verbindingen van de uitvinding (en chirale voorlopers daarvan) kunnen worden verkregen in enantiomeer-verrijkte vorm onder toepassing van chromatografie, typisch HPLC, op een asymmetrische hars met een mobiele fase bestaande uit een koolwaterstof, typisch heptaan of hexaan, met daarin 0 tot 50 vol.% isopropanol, typisch 2% tot 20%, en 0 tot 5 vol.% van een alkylamine, typisch 0,1% diëthylamine. Indamping van het eluaat verschaft het verrijkte mengsel.

Stereo-isomere conglomeraten kunnen worden gescheiden door conventionele technieken bekend aan de deskundigen - zie bij voorbeeld Stereochemistry of Organic Compounds van E.L. Eliel en S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare isotoop-gemerkte verbindingen van formule (I) waarbij één of meer atomen is vervangen door atomen met hetzelfde atoomgetal, maar met een atoommassa of een massagetal verschillend van de atoommassa die, of het massagetal dat, in de natuur overheerst.

Voorbeelden van isotopen geschikt voor opneming in de verbindingen van 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-gemerkte verbindingen van formule (I), bij voorbeeld die welke een radioactieve isotoop bevatten, zijn bruikbaar in geneesmiddel- en/of substraatweefsel-verdelingsstudies. De radioactieve isotopen tritium, d.w.z. ^3H , en koolstof-14, d.w.z. ^{14}C , zijn bijzonder bruikbaar voor dit doel met het oog op de gemakkelijke opneming ervan en de gemakkelijke detecteerbaarheid ervan.

Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, d.w.z. ^2H , kan bepaalde therapeutische voordelen verschaffen, resulterend uit grotere metabolische stabiliteit, bij voorbeeld verhoogde halfwaardetijd in vivo of gereduceerde doseringsvereisten en kan derhalve onder sommige omstandigheden de voorkeur verdienen. Substitutie met positronemitterende isotopen, zoals ^{14}C , ^{13}F , ^{15}O en ^{13}N , kan bruikbaar zijn in Positron Emissie Topografie- (PET-) studies voor onderzoek van de substraat-receptorbezetting.

10 Isotoop-gemerkte verbindingen van formule (I) kunnen in het algemeen worden bereid door conventionele technieken bekend aan de deskundigen of door werkwijzen analoog aan die beschreven in de bijgaande Voorbeelden en Bereidingen onder toepassing van een geëigend isotoop-gemerkt reagens in plaats van het niet-gemerkte reagens dat tot nu
15 toe werd gebruikt.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten die waarbij het kristallisatie-oplosmiddel isotopisch gesubstitueerd kan zijn, bij voorbeeld D_2O ,
20 d_6 -aceton, d_6 -DMSO. Ook binnen de omvang van de uitvinding vallen tussenverbindingen als hierna omschreven, alle zouten, solvaten en complexen daarvan en alle solvaten en complexen van zouten daarvan als hierboven omschreven voor verbindingen van formule (I). De uitvinding omvat alle polymorfen van de voornoemde species en kristalhabitussen
25 daarvan.

Bij de bereiding van verbindingen van formule (I) volgens de uitvinding staat het een deskundige vrij op basis van routine de vorm van tussenverbinding te kiezen die
30 de beste combinatie van aspecten verschaft voor dit doel. Zulke aspecten omvatten het smeltpunt, de oplosbaarheid, de verwerkbaarheid en de opbrengst van de tussenverbindingvorm en het resulterende gemak waarmee het product kan worden gezuiverd na isolatie.

35 Geneesmiddelproduct

Verbindingen van de uitvinding bedoeld voor farmaceutische toepassing kunnen worden toegediend als kristal-

lijne of amorfe producten. Zij kunnen bij voorbeeld worden verkregen als vaste brokken, poeders of films door methoden zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of verdampend drogen. Magnetron- of radio-
5 frequentie-drogen kunnen voor dit doel worden gebruikt.

Zij kunnen alleen worden toegediend of in combinatie met één of meer andere verbindingen van de uitvinding of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als een willekeurige combinatie daarvan). In het algemeen
10 zullen zij worden toegediend als een samenstelling in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiëntia. De term "excipiëns" wordt hier gebruikt voor het beschrijven van een bestanddeel anders dan de verbinding of verbindingen van de uitvinding. De keuze van excipiëns
15 zal in hoge mate afhangen van factoren zoals de specifieke wijze van toediening, het effect van het excipiëns op de oplosbaarheid en de stabiliteit en de aard van de doseringsvorm.

Farmaceutische preparaten geschikt voor de afgifte van verbindingen van de onderhavige uitvinding en werkwijzen voor de bereiding daarvan zullen zonder meer duidelijk zijn aan de deskundigen. Zulke preparaten en werkwijzen voor de bereiding daarvan kan men bij voorbeeld vinden in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack
25 Publishing Company, 1995).

Orale toediening

De verbindingen van de uitvinding kunnen oraal worden toegediend. Orale toediening kan bestaan uit slikken, zodat de verbinding in het maagdkanaal komt, of buccale
30 of sublinguale toediening kan worden gebruikt, waardoor de verbinding rechtstreeks vanuit de mond in de bloedstroom komt.

Preparaten geschikt voor orale toediening omvatten vaste preparaten zoals tabletten, capsules die deeltjes-
35 vormig materiaal, vloeistoffen of poeders bevatten, zuigtabletten (waaronder met vloeistof gevulde tabletten), kauwpreparaten, multi- en nano-deeltjesvormige materialen,

gelen, vaste oplossing, liposoom, films, ovules, sprays en vloeibare preparaten.

Vloeibare preparaten omvatten suspensies, oplossingen, siropen en elixers. Zulke preparaten kunnen worden gebruikt als vulling in zachte of harde capsules en omvatten typisch een drager, bij voorbeeld water, ethanol, polyethyleenglycol, propyleenglycol, methylcellulose of een geschikte olie en één of meer emulgeermiddelen en/of suspenseermiddelen. Vloeibare preparaten kunnen ook worden bereid door reconstitutie van een vaste stof, bij voorbeeld uit een sachet.

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook worden gebruikt in snel oplossende, snel desintegrerende doseringsvormen zoals die beschreven in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, door Liang en Chen (2001).

Voor tablettdoseringsvormen kan, afhankelijk van de dosis, het geneesmiddel 1 tot 80 gew.% van de doseringsvorm vormen, meer typisch 5 tot 60 gew.% van de doseringsvorm. Behalve het geneesmiddel bevatten tabletten in het algemeen een desintegreermiddel. Voorbeelden van desintegreermiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose-natrium, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijn cellulose, lager-alkylgesubstitueerd hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegelatineerd zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen zal het desintegreermiddel 1 tot 25 gew.%, bij voorkeur 5 tot 20 gew.% van de doseringsvorm, uitmaken.

Bindmiddelen worden in het algemeen gebruikt voor het verschaffen van cohesieve kwaliteiten aan een tabletpreparaat. Geschikte bindmiddelen omvatten microkristallijn cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en synthetische gommen, polyvinylpyrrolidon, voorgegelatineerd zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten kunnen ook verdunningsmiddelen bevatten, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd

monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microkristallijn cellulose, zetmeel en dibasisch calciumfosfaat-dihydraat.

5 Tabletten kunnen eventueel ook oppervlakteactieve middelen omvatten, zoals natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80 en glijmiddelen zoals siliciumdioxide en talk. Wanneer aanwezig kunnen oppervlakteactieve middelen 0,2 tot 5 gew.% van de tablet vormen en kunnen glijmiddelen 0,2 tot 1 gew.% van de tablet vormen.

10 Tabletten bevatten in het algemeen ook smeermiddelen zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearylfumaraat en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Smeermiddelen vormen in het algemeen 0,25 tot 10 gew.%, bij voorkeur van 0,5 tot 3 gew.%
15 van de tablet.

 Andere mogelijke bestanddelen omvatten anti-oxidanten, kleurmiddelen, smaakmiddelen, conserveermiddelen en smaakmaskeringsmiddelen.

 Voorbeeldtabletten bevatten tot ca 80% geneesmiddel,
20 ca 10 tot ca 90 gew.% bindmiddel, ca 0 tot ca 85 gew.% verdunningsmiddel, ca 2 tot ca 10 gew.% desintegreermiddel en ca 0,25 tot ca 10 gew.% smeermiddel.

 Tabletmengsels kunnen rechtstreeks of met een rol worden geperst ter vorming van tabletten. Tabletmengsels
25 of porties van mengsels kunnen alternatief nat, droog of als smelt worden gegraneerd, als smelt worden gestold, of worden geëxtrudeerd voor tabletering. Het eindpreparaat kan één of meer lagen omvatten en kan bekleed of onbekleed zijn; het kan zelfs omhuld zijn.

30 Het samenstellen van tabletten wordt besproken in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, van H. Lieberman en L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

 Consumeerbare orale films voor humane of veterinaire toepassing zijn typisch vouwbare in water oplosbare of in
35 water zwelbare dunne-film-doseringsvormen die snel oplosend of mucoadhesief kunnen zijn en typisch een verbinding van formule (I), een filmvormend polymeer, een bindmiddel,

een oplosmiddel, een bevochtigingsmiddel, een weekmaker, een stabiliseermiddel of emulgeermiddel, een viscositeit-modificeermiddel en een oplosmiddel omvatten. Sommige componenten van het preparaat kunnen meer dan één functie vervullen.

De verbinding van formule (I) kan water-oplosbaar of onoplosbaar zijn. Een water-oplosbare verbinding vormt typisch 1 tot 80 gew.%, meer typisch 20 tot 50 gew.%, van de opgeloste materialen. Minder oplosbare verbindingen kunnen een groter deel van de samenstelling vormen, typisch tot 88 gew.% van de opgeloste materialen. Alternatief kan de verbinding van formule (I) in de vorm van uit vele deeltjes bestaande korrels zijn.

Het filmvormende polymeer kan worden gekozen uit natuurlijke polysacchariden, eiwitten of synthetische hydrocolloïden en is typisch aanwezig in het traject van 0,01 tot 99 gew.%, meer typisch in het traject van 30 tot 80 gew.%.

Andere mogelijke bestanddelen omvatten anti-oxidanten, kleurmiddelen, smaakstoffen en smaakversterkers, conserveermiddelen, speeksel-stimulerende middelen, koelmiddelen, co-oplosmiddelen (omvattende oliën), verzachtende middelen, volume-verschaffende middelen, anti-schuimmiddelen, oppervlakteactieve middelen en smaak-maskerende middelen.

Films volgens de uitvinding worden typisch bereid door verdampend drogen van dunne waterige films aangebracht op een aftrekbare ondersteunende drager of papier. Dit kan worden gedaan in een droogoven of -tunnel, typisch een gecombineerde bekledings/drooginrichting, of door vriesdrogen of vacuümbehandeling.

Vaste preparaten voor orale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

Geschikte gemodificeerde-afgiftepreparaten voor de doeleinden van de uitvinding worden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 6 106 864. Details van andere geschikte afgiftetechnologieën zoals hoge-energiedispersies en osmotische en beklede deeltjes kan men vinden in Pharmaceutical Technology On-Line, 25(2), 1-14, van Verma e.a. (2001). De toepassing van kauwgom voor het verwezenlijken van gecontroleerde afgifte is beschreven in WO 00/35298.

Parenterale toediening

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook rechtstreeks worden toegediend in de bloedstroom, in een spier of in een inwendig orgaan. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten intraveneuze, intra-arteriële, intraperitoneale, intrathecale, intraventriculaire, intra-urethrale, intrasternale, intracraniale, intramusculaire en subcutane. Geschikte inrichtingen voor parenterale toediening omvatten naald- (omvattende micronaald-) injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale preparaten zijn typisch waterige oplossingen die excipiëntia zoals zouten, koolhydraten en buffermiddelen (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9) kunnen bevatten, maar voor sommige toepassingen kunnen zij op meer geschikte wijze worden geformuleerd in de vorm van een steriele niet-waterige oplossing of in de vorm van een gedroogde vorm voor gebruik in combinatie met een geschikte drager zoals steriel, pyrogeenvrij water.

De bereiding van parenterale preparaten onder steriele omstandigheden, bij voorbeeld door vriesdrogen, kan gemakkelijk worden verwezenlijkt onder toepassing van standaard farmaceutische technieken die algemeen bekend zijn aan de deskundigen.

De oplosbaarheid van verbindingen van formule (I) gebruikt in de bereiding van parenterale oplossingen kan worden verhoogd door de toepassing van geëigende formuleringstechnieken, zoals de opneming van oplosbaarheid-verbeterende middelen.

Preparaten voor parenterale toediening kunnen worden

geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde
5 afgifte. Zo kunnen verbindingen van de uitvinding worden geformuleerd in de vorm van een vaste stof, een halfvaste stof of een thixotrope vloeistof voor toediening in de vorm van een geïmplanteerd depot dat gemodificeerde afgifte van de actieve verbinding verschaft. Voorbeelden van
10 zulke preparaten omvatten stents met geneesmiddelbekleding en poly(dl-melkzuur-co-glycolzuur) - (PGLA-)microbolletjes.

Topische toediening

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook topisch worden toegediend aan de huid of de slijmvliezen, d.w.z.
15 dermaal of transdermaal. Typische preparaten voor dit doel omvatten gellen, hydrogelen, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stuifpoeders, dressings, schuimen, films, pleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, bandages en micro-emulsies. Liposomen kunnen ook worden gebruikt.
20 Typische dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibaar petrolatum, wit petrolatum, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratieverbeteraars kunnen worden opgenomen - zie bij voorbeeld J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, door Finnin en Morgan (oktober 1999).

25 Andere middelen voor topische toediening omvatten afgifte door electroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en micronaald- of naaldvrije (bij voorbeeld Powderject™-, Bioject™-, enz.) injectie.

Preparaten voor topische toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde
30 afgifte te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

35 Geïnhaleerde/intranasale toediening

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook intrasaaal of door inhaleren worden toegediend, typisch in de

vorm van een droog poeder (hetzij alleen, hetzij in de vorm van een mengsel, bij voorbeeld in een droog mengsel met lactose, hetzij in de vorm van een gemengde-component-deeltje, bij voorbeeld gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine) uit een droog-poeder-inhaler of in de vorm van een aërosol-spray uit een onder druk staande houder, pomp, spuitbus, verstuiver (bij voorkeur een verstuiver onder toepassing van electrohydrodynamica ter verschaffing van een fijne nevel) of vernevelaar, met of zonder toepassing van een geschikt stuwmiddel, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasale toepassing kan het poeder een bioadhesief middel omvatten, bij voorbeeld chitosan of cyclodextrine.

De onder druk staande houder, pomp, spuitbus, verstuiver of vernevelaar bevat een oplossing of suspensie van de verbinding(en) van de uitvinding welke bij voorbeeld ethanol, waterige ethanol of een geschikt alternatief middel voor dispergeren, solubiliseermiddelen of verlengen van de afgifte van de actieve stof, een of meer stuwmiddelen als oplosmiddel en een facultatief oppervlak-reactief middel, zoals sorbitantriolaat, oliezuur of een oligo-melkzuur, omvat.

Voorafgaand aan toepassing in een droog-poeder- of suspensiepreparaat wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een grootte geschikt voor afgifte door inhaleren (typisch minder dan 5 μm). Dit kan worden verwezenlijkt door elke geëigende fijnmakingsmethode, zoals spiraal-straal-malen, fluid-bed-straalmalen, superkritisch-fluidum-verwerking ter vorming van nanodeeltjes, hoge-druk-homogenisatie of sproeidrogen.

Capsules (bij voorbeeld gemaakt van gelatine of hydroxypropylmethylcellulose), blaren en patronen voor toepassing in een inhaler of insufflator kunnen worden geformuleerd om een poedermengsel van de verbinding van de uitvinding, een geschikte poederbasis zoals lactose of zetmeel en een prestatie-modificeermiddel zoals l-leucine, mannitol of magnesiumstearaat te bevatten. De lactose kan

watervrij zijn of in de vorm van het monohydraat, bij voorkeur het laatstgenoemde. Andere geschikte excipiëntia omvatten dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.

- 5 Een geschikt oplossingpreparaat voor toepassing in een verstuiver onder toepassing van electrohydrodynamica ter verschaffing van een fijne nevel kan 1 μg tot 20 mg van de verbinding van de uitvinding per actuatie bevatten en het actuatievolume kan variëren van 1 μl tot 100 μl .
- 10 Een typisch preparaat kan een verbinding van formule (I), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Alternatieve oplosmiddelen die kunnen worden gebruikt in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.
- 15 Geschikte smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen, zoals saccharine of saccharine-natrium, kunnen worden toegevoegd aan die preparaten van de uitvinding die bedoeld zijn voor inhalatie/intranasale toediening.
- 20 Preparaten voor inhalatie/intranasale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte onder toepassing van bij voorbeeld PGLA te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepul-
- 25 seerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van droog-poeder-inhalers en aërosolen wordt de doseringseenheid bepaald door middel van een afsluiter die een afgepaste hoeveelheid afgeeft. Eenheden

30 volgens de uitvinding worden typisch afgesteld om een afgepaste dosis of "pufje" toe te dienen dat 2 tot 30 mg van de verbinding van formule (I) bevat. De totale dagelijkse dosis zal typisch in het traject van 50 tot 100 mg zijn, welke dosis kan worden toegediend in een enkele dosis of

35 meer gebruikelijk als verdeelde doses over de dag.

Rectale/intravaginale toediening

De verbindingen van de uitvinding kunnen rectaal of

vaginaal worden toegediend, bij voorbeeld in de vorm van een zetpil, een pessarium of een klysma. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar diverse alternatieven kunnen worden gebruikt als geëigend.

5 Preparaten voor rectale/vaginale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

10 Oculaire/aurale toediening

 De verbindingen van de uitvinding kunnen ook rechtstreeks aan het oog of het oor worden toegediend, typisch in de vorm van druppels van een gemicroniseerde suspensie of oplossing in isotone, pH-ingestelde, steriele zoutoplossing. Andere preparaten geschikt voor oculaire en aurale toediening omvatten zalven, biologisch afbreekbare (bij voorbeeld absorbeerbare gelsponzen, collageen) en niet biologisch afbreekbare (bij voorbeeld siliconen) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of vesiculaire systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verkoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een cellulosisch polymeer, bij voorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysaccharidepolymeer, bij voorbeeld gelangom, kunnen worden opgenomen tezamen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride. Zulke preparaten kunnen ook worden afgegeven door iontoforese.

20 Preparaten voor oculaire/aurale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte te verschaffen. Preparaten met gemodificeerde afgifte omvatten preparaten met vertraagde, aanhoudende, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

35 Andere technologieën

 De verbindingen van de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire entiteiten, zo-

als cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of poly-
ethyleenglycol-bevattende polymeren, ter verbetering van
de oplosbaarheid, oplossnelheid, smaakmaskering, biologi-
sche beschikbaarheid en/of stabiliteit ervan voor toepas-
5 sing in één van de voornoemde toedieningswijzen.

Geneesmiddel-cyclodextrine-complexen bij voorbeeld
blijken algemeen bruikbaar te zijn voor de meeste dose-
ringsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluit- als niet-
insluit-complexen kunnen worden gebruikt. Als alternatief
10 voor rechtstreekse complexvorming met het geneesmiddel kan
het cyclodextrine worden gebruikt in de vorm van een hulp-
additief, d.w.z. in de vorm van een drager, verdunnings-
middel of solubiliseermiddel. Het meest worden voor deze
doeleinden gebruikt α -, β - en γ -cyclodextrinen, voorbeel-
15 den waarvan kunnen worden gevonden in de internationale
octrooiaanvragen WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.

Combinatiekit

Daar het wenselijk kan zijn een combinatie van actie-
ve verbindingen toe te dienen, bij voorbeeld voor het be-
20 handelen van een bepaalde ziekte of conditie, valt het
binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of
meer farmaceutische preparaten, ten minste één waarvan een
verbinding volgens de uitvinding bevat, op geschikte wijze
kunnen worden gecombineerd in de vorm van een kit geschikt
25 voor gecombineerde toediening van de preparaten.

Derhalve omvat de kit van de uitvinding twee of meer
afzonderlijke farmaceutische preparaten, ten minste één
waarvan een verbinding van formule (I) volgens de uitvin-
ding bevat en middelen voor het afzonderlijk bevatten van
30 de genoemde preparaten, zoals een houder, gedeelde fles of
gedeeld foliepakket. Een voorbeeld van zo'n kit is de be-
kende blisterverpakking gebruikt voor het verpakken van
tabletten, capsules en dergelijke.

De kit van de uitvinding is in het bijzonder geschikt
35 voor het toedienen van verschillende doseringsvormen, bij
voorbeeld orale en parenterale, voor het toedienen van de
afzonderlijke preparaten in verschillende doseringstrajec-

ten, of voor het titreren van de afzonderlijke preparaten tegen elkaar. Ter ondersteuning van het inneemgedrag omvat de kit typisch een gebruiksaanwijzing en kan deze zijn voorzien van een zogenaamde geheugensteun.

5 Doserings

Voor toediening aan menselijke patiënten is de totale dagelijkse dosis van de verbindingen van de uitvinding typisch in het traject van 50 tot 100 mg, natuurlijk afhankelijk van de wijze van toediening en de doeltreffendheid.

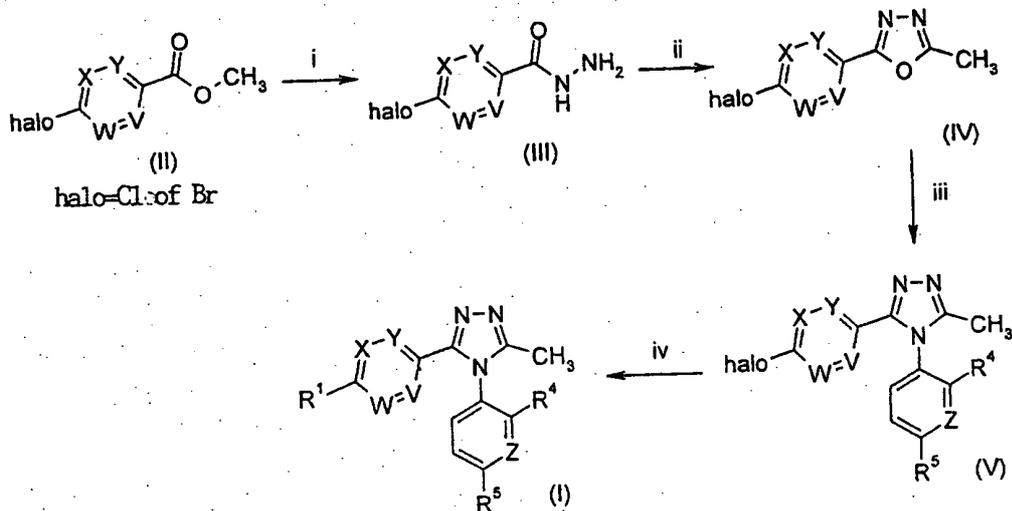
10 Bij voorbeeld kan orale toediening een totale dagelijkse dosis van 50 tot 100 mg vereisen. De totale dagelijks dosis kan in een enkele dosis of in verdeelde doses worden toegediend en kan, ter beoordeling van de arts, buiten het hier gegeven typische traject vallen.

15 Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde mens met een gewicht van ca 60 tot 70 kg. De arts zal zonder meer in staat zijn doses te bepalen voor personen wier gewicht buiten dit traject valt, zoals baby's en ouderen.

20 Om twijfel te vermijden: wanneer hier sprake is van "behandeling" omvat dit curatieve, palliatieve en profylactische behandeling.

Werkwijzen

25 Verbindingen van de algemene formule (I) waarbij R² H is, R³ H is en waarbij R¹, R⁴, R⁵, R⁶, X, V, W, Y en Z zijn als hier beschreven kunnen worden bereid volgens reactieschema 1.



1027084-

Verbindingen van formule (II) zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen worden bereid naar analogie met de methoden beschreven in J. Org. Chem., 66 (2), 605-608; 2001 en de Britse octrooiaanvraag 2 219 793, 20 december 1989.

5 Alternatief, wanneer V, W, X of Y = CR⁶, kunnen verbindingen van formule (II) worden bereid uit commerciële verbindingen onder toepassing van standaard chemische reacties en transformaties van R⁶.

10 Wanneer R⁶ alkoxy is, bij voorkeur methoxy, wordt R⁶ opgenomen door substitutie van een functionele groep, bij voorkeur chloor, zoals toegelicht in de Bereidingen 84-86.

15 Verbindingen van formule (III) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (II) door werkwijzestap (i), welke reactie met hydrazine-monohydraat in een geschikt oplosmiddel zoals methanol of ethanol tussen -10°C en terugvloeiing omvat. Typische omstandigheden omvatten het onder terugvloeiing verwarmen gedurende 18-48 uur van 1 eq arylester (II) en 1,2-3 eq hydrazine-monohydraat in methanol.

20 Verbindingen van formule (IV) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (III) door werkwijzestap (ii), welke omvat: reactie met N,N-dimethylacetamide-dimethylacetaal (verkrijgbaar bij Aldrich) in een geschikt oplosmiddel zoals N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidine of toluen gevolgd door toevoeging van een geschikte
25 zure katalysator zoals trifluorazijnzuur, p-tolueensulfonzuur, kamfersulfonzuur of zoutzuur. Typische omstandigheden omvatten het verwarmen van 1 eq arylhydrazide (III) en 1,3 eq N,N-dimethylacetamide-dimethylacetaal in N,N-
30 dimethylformamide tot 60°C gedurende 2 uur, gevolgd door indampen onder vacuüm, toevoeging van toluen en 0,025 eq p-tolueensulfonzuur, en vervolgens 2 uur verwarmen onder terugvloeiing.

35 Verbindingen van formule (V) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (IV) door werkwijzestap (iii), welke omvat: reactie met een geschikt aniline of 3-aminopyridine in aanwezigheid van een geschikt zuur, zoals tri-

fluorazijnzuur, p-tolueensulfonzuur, kamfersulfonzuur of zoutzuur, in een geschikt oplosmiddel, zoals xyleen, verwarmd op 150°C. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1 eq 1,2,4-oxadiazool (IV), 2-3 eq aniline of aminopyridine en 0,04-0,1 eq p-tolueensulfonzuur in xyleen bij 5 150°C gedurende 18-23 uur.

Verbindingen van formule (I) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (V) door werkwijzestap (iv), welke omvat: een Suzuki-koppelingsreactie met een geschikt 10 boronzuur zoals 2,3-dimethylfenylboronzuur (in de handel verkrijgbaar), in een geschikt oplosmiddel, in aanwezigheid van een base en een palladiumkatalysator zoals [2-[(dimethylamino-κN)methyl]fenyl-κC](tricyclohexylfosfine)-(trifluoracetato-κO-(SP-4-3)-palladium, bereid als be- 15 schreven in Organometallics, 2003, 22 (5), 987-999.

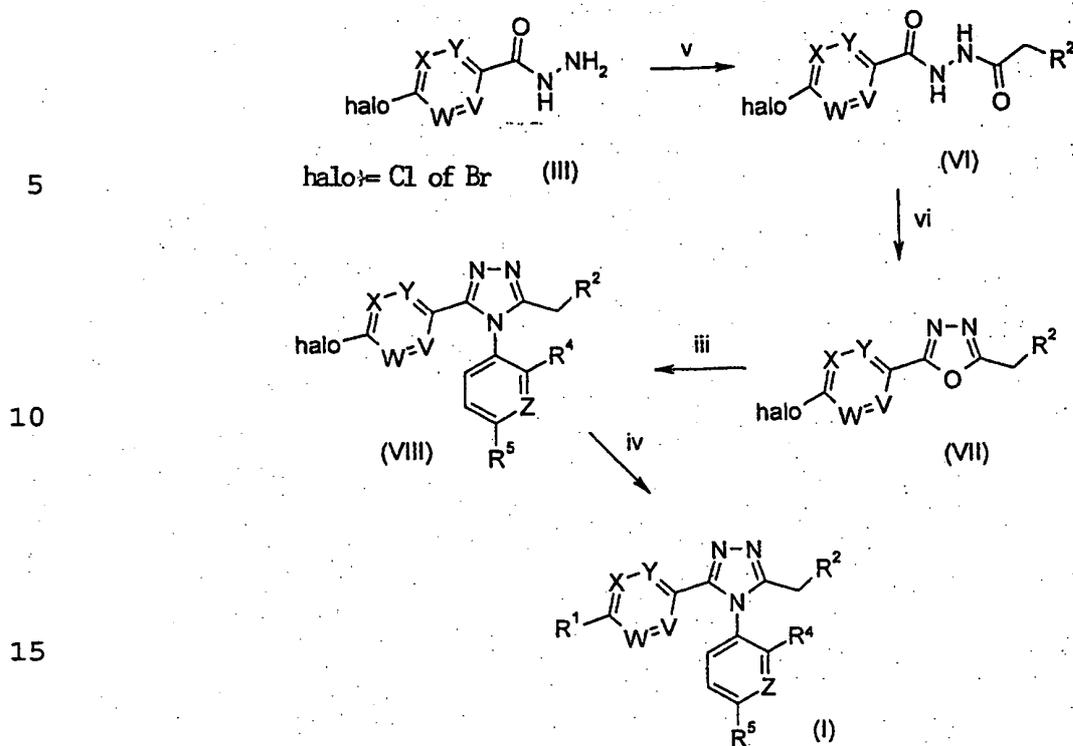
De Suzuki-koppelingsreactie kan worden uitgevoerd als beschreven in de literatuur: Suzuki, A. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1749 en daarin genoemde literatuur; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211 en daarin genoemde litera- 20 tuur. Typische omstandigheden omvatten het verwarmen van 1 eq arylbromide (V), 2,5 eq boronzuur, 3 eq cesiumcarbonaat, 0,06 eq palladiumkatalysator uit Bereiding 3 in 1,4-dioxan bij 120°C gedurende 4 uur.

Verbindingen van de algemene formule (I) waarbij R³ H is en waarbij R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, X, V, W, Y en Z zijn als hier beschreven, uitgezonderd R² ≠ H, kunnen worden bereid volgens Reactieschema 2.

30

35

1027084 -



Schema 2

20

Verbindingen van formule (VI) kunnen worden bereid uit arylhydraziden van formule (III) door werkwijzestap (v), welke omvat: reactie met een zuurchloride, zoals methoxyacetylchloride (voor R² = OCH₃), in aanwezigheid van een base zoals triëthylamine, N-methylmorpholine, natriumcarbonaat of kaliumhydroxide. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1,0 eq arylhydrazide (III), 1,0-1,3 eq zuurchloride, 1,2-2,0 eq N-methylmorpholine in dichloormethaan bij 0-25°C gedurende 3-18 uur.

30

Verbindingen van formule (VII) kunnen worden bereid uit verbinding (VI) door werkwijzestap (vi), welke omvat: reactie met een geschikt dehydrateermiddel zoals fosforoxychloride, trifluormethaansulfonzuuranhydride of fosforpentachloride bij een temperatuur tussen 25°C en 110°C. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1,0 eq (VI) in fosforoxychloride bij 110°C gedurende 4 uur.

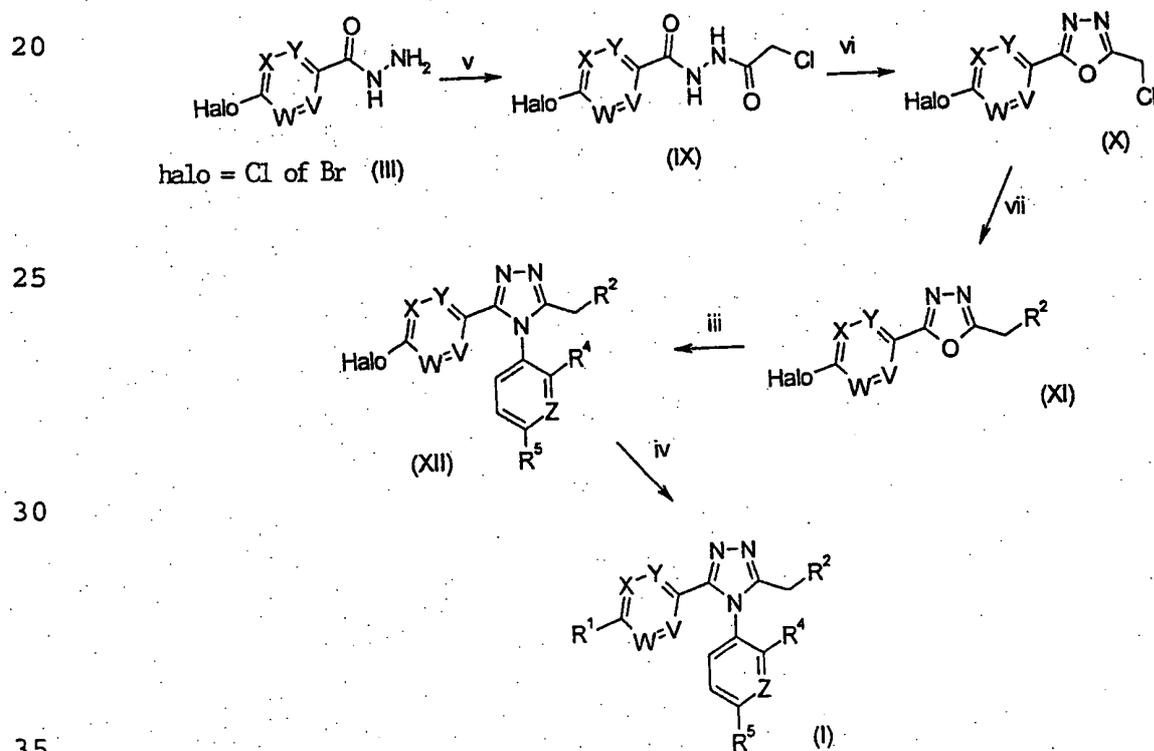
35

Verbindingen van formule (VIII) kunnen worden bereid

uit verbindingen van formule (VII) door werkwijzestap (iii), welke omvat: reactie met een geschikt aniline of 3-aminopyridine in aanwezigheid van een geschikt zuur, zoals trifluorazijnzuur, p-tolueensulfonzuur, kamfersulfonzuur of zoutzuur, in een geschikt oplosmiddel zoals xyleen, dat wordt verwarmd op 150°C. Typische omstandigheden omvatten verwarmen van 1 eq 1,2,4-oxadiazool (VII), 3 eq aniline/aminopyridine en 0,04-0,1 eq p-tolueensulfonzuur in xyleen bij 150°C gedurende 18-22 uur.

Verbindingen van formule (I) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (VIII) door werkwijzestap (iv), welke omvat: een Suzuki-koppelingsreactie als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (I) waarbij R² NR⁷R⁸ of een 5-7-ledige N-verbonden heteroring als hier beschreven is, R³ H is en waarbij R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, V, W, Y en Z zijn als hier beschreven kunnen worden bereid volgens Reactieschema 3.



Schema 3

1027084-

Verbindingen van formule (IX) kunnen worden bereid uit arylhydraziden van formule (III) door werkwijzestap (v), welke omvat: reactie met een geschikt zuurchloride, zoals chlooracetylchloride, in aanwezigheid van een base, zoals triëthylamine, N-methylmorpholine, natriumcarbonaat of kaliumhydroxide. Typische omstandigheden omvatten: laten reageren van 1,0 eq arylhydrazide (III), 1,0-1,3 eq chlooracetylchloride, 1,2-2,0 eq N-methylmorpholine in dichloormethaan bij 25°C.

Verbindingen van formule (X) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (IX) door werkwijzestap (vi), welke omvat: reactie met een geschikt dehydrateermiddel zoals fosforoxychloride, trifluormethaansulfonzuuranhydride of fosforpentachloride bij een temperatuur tussen 25°C en 110°C. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1,0 eq verbinding (IX) in fosforoxychloride bij 110°C gedurende 4 uur.

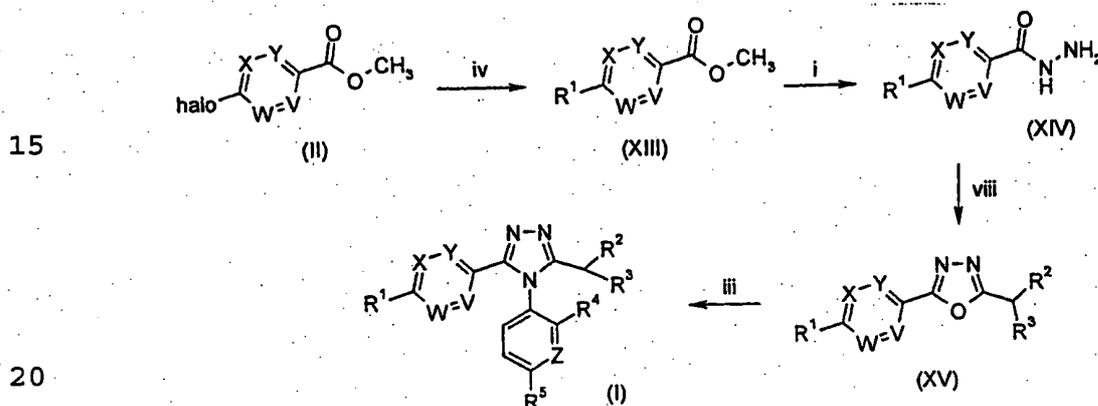
Verbindingen van formule (XI) kunnen worden bereid uit alkylchloriden van formule (X) door werkwijzestap (vii), welke omvat: reactie met een geschikt primair of secundair amine (HNR^7R^8) of een 5-7-ledige N-verbonden heteroring, eventueel in aanwezigheid van een base, zoals kaliumcarbonaat, natriumcarbonaat of cesiumcarbonaat, in een geschikt oplosmiddel, zoals acetonitrile of N,N-dimethylformamide, door verwarmen bij 25-50°C gedurende 2-18 uur. Typische omstandigheden omvatten: het laten reageren van 1 eq alkylchloride (X), 1,5 eq amine (HNR^7R^8) of een 5-7-ledige N-verbonden heteroring en 2 eq kaliumcarbonaat in acetonitrile gedurende 18 uur bij 25°C.

Verbindingen van formule (XII) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (XI) door werkwijzestap (iii), welke omvat: reactie met een geschikt aniline of 3-aminopyridine, in aanwezigheid van een geschikt zuur, zoals trifluorazijnzuur, p-tolueensulfonzuur, kamfersulfonzuur of zoutzuur, in een geschikt oplosmiddel, zoals xyleen, verwarmd op 150°C. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1 eq 1,2,4-oxadiazool (XI), 3 eq ani-

line/aminopyridine en 0,04-0,1 eq p-tolueensulfonzuur in xyleen op 150°C gedurende 18-24 uur.

Verbindingen van formule (I) kunnen worden bereid uit verbindingen van formule (XII) door werkwijzestap (iv), welke omvat: reactie met een geschikt boronzuur zoals 2,3-dimethylfenylboronzuur (in de handel verkrijgbaar), in een geschikt oplosmiddel, in aanwezigheid van een geschikte base en palladiumkatalysator als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (I) waarbij R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, V, W, Y en Z zijn als hier beschreven kunnen alternatief worden bereid volgens Reactieschema 4.



Verbindingen van formule (II) worden bereid als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (XIII) kunnen worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (II) door werkwijzestap (iv) als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (XIV) kunnen worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (XIII) door werkwijzestap (i) als beschreven in Schema 1.

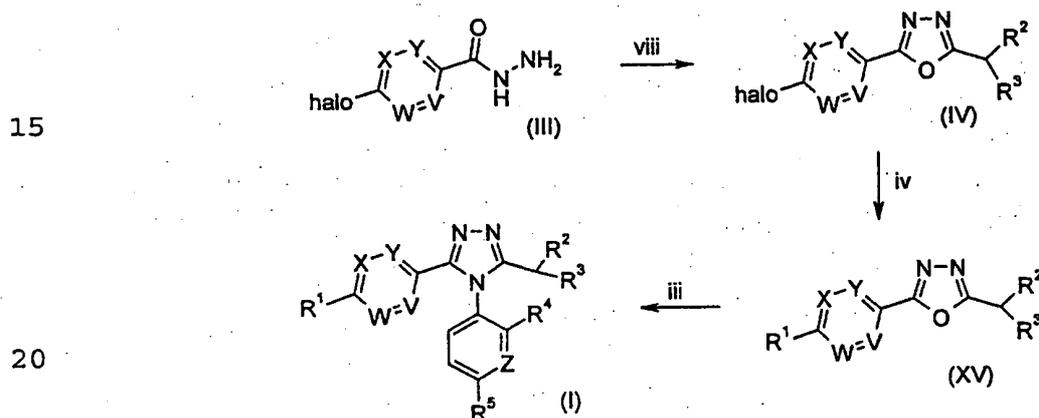
Wanneer R² = H kunnen verbindingen van de algemene formule (XV) worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (XIV) door werkwijzestap (viii), onder toepassing van een methode analoog aan werkwijzestap (ii), als beschreven in Schema 1.

Wanneer R² ≠ H kunnen verbindingen van de algemene formule (XV) worden bereid uit verbindingen van de alge-

mene formule (XIV) door werkwijzestap (viii), onder toepassing van methoden analoog aan de stappen (v) en (vi), als beschreven in Schema 2, of de stappen (v), (vi) en (vii), als beschreven in Schema 3.

5 Verbindingen van de algemene formule (I) kunnen worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (XV) door werkwijzestap (iii), als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (I) waarbij X C-R⁶ is, R³ H is en waarbij R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, V, W, Y en Z
10 zijn als hier beschreven kunnen alternatief worden bereid volgens Reactieschema 5.



Schema 5

Verbindingen van formule (III) worden bereid als beschreven in Schema 1.

25 Wanneer R² = H kunnen verbindingen van de algemene formule (IV) worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (III) door werkwijzestap (viii), onder toepassing van een methode analoog aan werkwijzestap (ii), als
30 beschreven in Schema 1.

Wanneer R² ≠ H kunnen verbindingen van de algemene formule (IV) worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (III) door werkwijzestap (viii), onder toepassing van methoden analoog aan de stappen (v) en (vi), als
35 beschreven in Schema 2, en de stappen (v), (vi) en (vii) als beschreven in Schema 3.

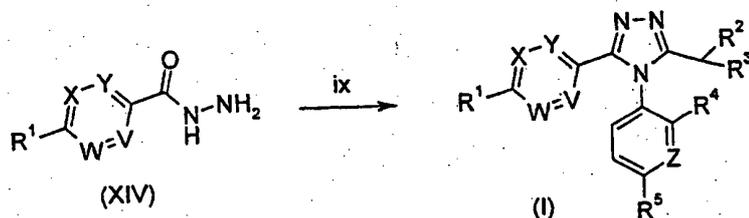
Verbindingen van de algemene formule (XV) kunnen wor-

den bereid uit verbindingen van de algemene formule (IV) door werkwijzestap (iv) als beschreven in Schema 1.

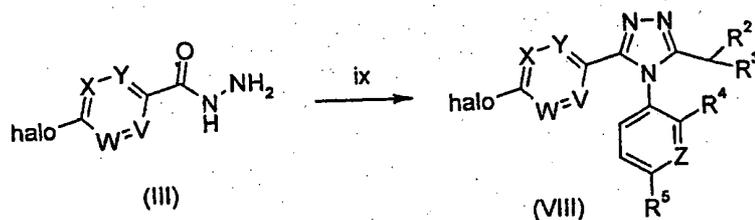
Verbindingen van de algemene formule (I) kunnen worden bereid uit verbindingen van de algemene formule (XV) door werkwijzestap (iii) als beschreven in Schema 1.

Verbindingen van de algemene formule (I) en (VIII) waarbij R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , V, W, X en Y zijn als hier beschreven en $R^3 = H$ kunnen worden bereid volgens Reactieschema 6.

10



15



20 Schema 6

Verbindingen van formule (I) en (VIII) kunnen respectievelijk worden bereid uit verbindingen van formule (XIV) en (III) door werkwijzestap (ix), welke omvat: sequentiële reactie met een dimethylacetamide-dimethylacetaal in een geschikt oplosmiddel zoals tetrahydrofuran of azijnzuur verwarmd op 55-60°C gevolgd door reactie met een geschikt aniline of aminopyridine in aanwezigheid van een geschikt zuur zoals azijnzuur verwarmd op 90-100°C. Typische omstandigheden omvatten: verwarmen van 1,0 eq acylhydrazide, 1,5 eq dimethylacetamide-dimethylacetaal (Aldrich) in THF bij 55°C gedurende 2 uur gevolgd door toevoeging van 1,5 eq 2-methoxy-5-aminopyridine (Aldrich) en verwarmen in azijnzuur bij 90°C gedurende 5 uur.

Alle bovenstaande reacties en de bereidingen van nieuwe uitgangsmaterialen beschreven in de bovenstaande methoden zijn conventioneel en geëigende reagentia en re-

actieomstandigheden voor de uitvoering of bereiding daarvan, alsmede procedures voor het isoleren van de gewenste producten zijn algemeen bekend aan de deskundigen aan de hand van literatuurprecedenten en de bijgaande Voorbeelden en Bereidingen.

Toepasbaarheid

De verbindingen van de uitvinding zijn bruikbaar omdat zij farmacologische werking hebben in zoogdieren, waaronder de mens. Meer in het bijzonder zijn zij bruikbaar in de behandeling of voorkoming van een aandoening waarin modulatie van de niveaus van oxytocine een gunstig effect zou kunnen verschaffen. Ziektetoestanden die genoemd kunnen worden omvatten seksuele disfunctie, in het bijzonder voortijdige zaadlozing, preterme weeën, complicaties bij weeën, stoornissen met betrekking tot eetlust en eten, goedaardige prostaathyperplasie, preterme bevaling, dysmenorroe, congestief hartfalen, arteriële hypertensie, levercirrose, nefrotische hypertensie, oculaire hypertensie, obsessieve compulsieve stoornis en neuropsychiatrische stoornissen.

Sexuele disfunctie (SD) is een significant klinisch probleem waaraan zowel mannen als vrouwen kunnen lijden. De oorzaken van SD kunnen zowel organisch als psychologisch zijn. Organische aspecten van SD worden typisch veroorzaakt door onderliggende vaatziekten, zoals die geassocieerd met hypertensie of diabetes mellitus, door voorgeschreven medicatie en/of door psychiatrische ziekte zoals depressie. Fysiologische factoren omvatten angst, faalangst en interpersonele conflicten. SD vermindert de seksuele prestaties, vermindert het zelfrespect en verstoort de persoonlijke relaties waardoor persoonlijke stress wordt veroorzaakt. In de kliniek worden SD-stoornissen onderverdeeld in seksuele disfunctiestoornissen van de vrouw (FSD) en seksuele disfunctiestoornissen van de man (MSD) (Melman e.a., J. Urology, 1999, 161, 5-11).

FSD kan worden omschreven als de moeilijkheid of het onvermogen van een vrouw bevrediging te vinden in seksuele

expressie. FSD is een verzamelnaam voor diverse sexuele stoornissen bij de vrouw (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders. Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106; Berman, J.R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual disfunctie: Incidence, pathophysiology, evaluations and treatment options. Urology, 54, 385-391). De vrouw kan last hebben van weinig zin, kan moeilijk tot opwinding of orgasme komen, kan pijn hebben bij geslachtsverkeer of een combinatie van deze problemen. Diverse types ziekte, medicaties, letsels of psychologische problemen kunnen FSD veroorzaken. Behandelingen in ontwikkeling zijn erop gericht specifieke subtypes van FSD te behandelen, overwegend stoornissen in zin en opwinding.

De categorieën van FSD worden het best omschreven door deze te contrasteren met de fasen van normale sexuele respons van de vrouw: zin, opwinding en orgasme (Leiblum, S.R. (1998). Definition and classification of female sexual disorders, Int. J. Impotence Res., 10, S104-S106). Zin of libido is de motor voor sexuele uitdrukking. De manifestaties ervan omvatten vaak sexuele gedachten hetzij in gezelschap van een geïnteresseerde partner hetzij bij blootstelling aan andere erotische stimuli. Opwinding is de vasculaire respons op sexuele stimulatie, een belangrijke component waarvan genitale congestie is, en omvat verhoogde vaginale lubricatie, langer worden van de vagina en verhoogde genitale sensatie/gevoeligheid. Orgasme is de ontlading van de sexuele spanning die zich heeft opgehoopt tijdens de opwinding.

Van FSD is dus sprake wanneer een vrouw een inadequaat of onvoldoende respons heeft in één van deze fasen, gewoonlijk zin, opwinding of orgasme. FSD-categorieën omvatten hypoactieve zin-in-sex-stoornis, sexuele opwindingsstoornis, orgasme-stoornissen en sexuele pijnstoornissen. Ofschoon de verbanden van de uitvinding de genitale respons op sexuele stimulatie (zoals in sexuele opwindingsstoornis bij de vrouw) zullen verbeteren kunnen zij

daardoor ook de bijbehorende pijn, stress en ongemak die optreden bij geslachtsverkeer verminderen en dus andere sexuele stoornissen bij de vrouw behandelen.

Derhalve wordt, volgens een verder aspect van de uit-
5 vinding, de toepassing verschaft van een verbinding van de
uitvinding in de bereiding van een medicament voor de be-
handeling of profylaxe van hypoactieve zin-in-sex-stoor-
nis, sexuele opwindingsstoornis, orgasme-stoornis en sexu-
ele pijnstoornis, met meer voorkeur voor de behandeling of
10 profylaxe van sexuele opwindingsstoornis, orgasme-stoornis
en sexuele pijnstoornis en met de meeste voorkeur voor de
behandeling of profylaxe van sexuele opwindingsstoornis.

Hypoactieve zin-in-sexstoornis is aanwezig indien een
vrouw weinig of geen zin heeft in sex en weinig of geen
15 sexuele gedachten of fantasieën heeft. Dit type FSD kan
worden veroorzaakt door lage testosteronniveaus, als ge-
volg van hetzij natuurlijke menopauze of chirurgische me-
nopauze. Andere oorzaken omvatten ziekte, medicaties, ver-
moeidheid, depressie en angst.

20 Sexuele opwindingsstoornis bij de vrouw (FSAD) wordt
gekenmerkt door inadequate genitale respons op sexuele
stimulatie. De genitaliën ondergaan geen congestie die
normal sexuele opwinding kenmerkt. De vaginawanden worden
slecht gesmeerd, waardoor geslachtsverkeer pijnlijk is.
25 Orgasmes kunnen worden geremd. Opwindingsstoornis kan wor-
den veroorzaakt door verminderd oestrogeen in de menopauze
of na de bevalling en gedurende lactatie, als ook door
ziekten, met vasculaire componenten zoals diabetes en
atherosclerose. Andere oorzaken resulteren uit behandeling
30 met diuretica, antihistaminica, antidepressiva, bij voor-
beeld SSRI's of antihypertensieve middelen.

Sexuele pijnstoornis (omvat dispareunie en vaginisme)
wordt gekenmerkt door pijn resulterend uit penetratie en
kan worden veroorzaakt door medicaties die smering vermin-
35 deren, endometriose, bekkenontstekingsziekte, darmontste-
kingsziekte of problemen met het urinekanaal.

De prevalentie van FSD is moeilijk te ijken omdat de

term meerdere probleemtipes bestrijkt, sommige waarvan moeilijk te meten zijn en omdat de interesse in het behandelen van FSD relatief recent is. Vele sexuele problemen van vrouwen worden geassocieerd hetzij rechtstreeks met het verouderingsproces van de vrouw hetzij met chronische ziekten zoals diabetes en hypertensie.

Omdat FSD bestaat uit diverse subtypes, die symptomen geven in afzonderlijke fasen van de sexuele responscyclus, is er niet een enkele therapie. De huidige behandeling van FSD is in hoofdzaak gericht op psychologische of relationele aspecten. De behandeling van FSD ontwikkelt zich geleidelijk naarmate er meer klinische en fundamenteel wetenschappelijke studies worden gewijd aan het onderzoeken van dit medische probleem. Sexuele klachten bij de vrouw zijn niet allemaal psychologisch in pathofysiologie, in het bijzonder voor die personen die mogelijk een component van vasculogene disfunctie hebben (bij voorbeeld FSAD) die bijdraagt aan de totale sexuele klacht van de vrouw. Er zijn op het ogenblik geen geneesmiddelen toegelaten voor de behandeling van FSD. Empirische geneesmiddeltherapie omvat de toediening van oestrogeen (topisch of als hormoonvervangingstherapie), androgenen of stemmingwijzigende geneesmiddelen zoals buspiron of trazodon. Deze behandelingsmogelijkheden zijn vaak onbevredigend op grond van geringe doeltreffendheid of onaanvaardbare neveneffecten.

Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV van de American Psychiatric Association definieert sexuele opwindingsstoornis bij de vrouw (FSAD) als:

"een aanhoudend of terugkerend onvermogen om tot voltooiing van de sexuele activiteit adequate smerings/zwellings-respons van sexuele opwinding te bereiken of in stand te houden. De stoornis moet duidelijke persoonlijke of interpersoonlijke problemen veroorzaken."

De opwindingsrespons bestaat uit vasocongestie in het bekken, vaginale smering en expansie en zwelling van de uitwendige genitaliën. De stoornis veroorzaakt duidelijke persoonlijke en/of interpersoonlijke problemen.

FSAD is een veel voorkomende sexuele stoornis die pre-, peri- en post-menopauzale (\pm HRT) vrouwen treft. Zij gaat gepaard met begeleidende stoornissen zoals depressie, cardiovasculaire ziekten, diabetes en urogenitale stoornissen.

De primaire consequenties van FSAD zijn gebrek aan congestie/zwelling, gebrek aan smering en gebrek aan aangename genitale sensatie. De secundaire consequenties van FSAD zijn minder zin in sex, pijn tijdens geslachtsverkeer en moeilijk tot een orgasme komen.

Sexuele disfunctie bij de man (MSD) wordt in het algemeen geassocieerd met erectiele disfunctie, ook bekend als erectiele disfunctie bij de man (MED) en/of zaadlozingsstoornissen zoals voortijdige zaadlozing, anorgasmie (niet tot orgasme kunnen komen) of zinstoornissen zoals hypoactieve zin-in-sex-stoornis (gebrek aan belangstelling voor sex).

PE is een relatief gewone sexuele disfunctie bij de man. Het is op diverse verschillende wijzen omschreven maar de meest algemeen aanvaarde definitie is die van het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, welke luidt:

"PE is een levenslange aanhoudende of terugkerende zaadlozing met minimale sexuele stimulatie, voor, tijdens of kort na penetratie en voordat de patiënt het wil. De behandelaar moet rekening houden met factoren die invloed hebben op de duur van de opwindingsfase, zoals leeftijd, nieuwheid van de sexuele partner of stimulatie, en frequentie van sexuele activiteit. De stoornis veroorzaakt een duidelijk persoonlijk of interpersoonlijk probleem."

De definitie van de International Classification of Diseases 10 luidt:

"Men is niet in staat de zaadlozing voldoende uit te stellen om te genieten van de liefdesdaad, blijkend uit één van de volgende punten: (1) zaadlozing vindt plaats voor of zeer snel na het begin van het geslachtsverkeer (indien een tijdlimiet vereist is: voor of binnen 15 sec

na het begin van het geslachtsverkeer); (2) zaadlozing vindt plaats in afwezigheid van voldoende erectie om geslachtsverkeer mogelijk te maken. Het probleem is niet het resultaat van langdurige onthouding van seksuele activiteit."

Andere definities die zijn gebruikt omvatten klassificatie op de volgende criteria:

- gerelateerd aan orgasme van de partner
- tijdsverloop tussen penetratie en zaadlozing
- aantal stoten en vermogen tot bewuste beheersing

Psychologische factoren kunnen betrokken zijn bij PE, waarbij relatieproblemen, angst, depressie, eerder sexueel falen alle een rol spelen.

Zaadlozing is afhankelijk van het sympathische en het parasympathische zenuwstelsel. Afvoerimpulsen via het sympathische zenuwstelsel naar de ductus deferens en de epididymis veroorzaken gladde-spiercontractie, waardoor sperma naar de posterior urethra wordt getransporteerd. Soortgelijke contracties van de zaadblaasjes, de prostaatklieren en de bulbo-uretherale klieren verhogen het volume en het vloeistofgehalte van het semen. Uitstoting van semen wordt gemedieerd door uitdrijfimpulsen afkomstig van een populatie van lumbale spinothalamische cellen in het lumbosacrale ruggenmerg (Coolen & Truitt, Science, 2002, 297, 1566) die gaan via het parasympathische zenuwstelsel en ritmische contracties van de bulbocaverneuze, ischiocaverneuze en bekkenbodemspieren veroorzaken. Corticale controle van de zaadlozing staat nog ter discussie bij de mens. Bij de rat lijken het mediale pre-optische gebied en de paraventriculaire kern van de hypothalamus betrokken te zijn bij de zaadlozing.

Zaadlozing omvat twee afzonderlijke componenten - emissie en ejaculatie. Emissie is het brengen van seminale vloeistof en sperma uit de distale epididymis, de ductus deferens, de zaadblaasjes en de prostaat in de prostaat-urethra. Na deze depositie vindt er krachtige uitstoting van de seminale inhoud uit de urethrale meatus plaats.

Zaadlozing is te onderscheiden van orgasme, hetgeen zuiver een cerebraal gebeuren is. Vaak vallen de beide processen samen.

5 Een puls van oxytocine in perifeer serum gaat gepaard met zaadlozing bij zoogdieren. Bij de man is de oxytocine-
maar niet de vasopressine-plasmaconcentratie significant
verhoogd bij of rond de zaadlozing. Oxytocine leidt niet
zelf tot zaadlozing; dit proces is voor 100% onder zenuw-
controle via α 1-adrenoceptor/sympathische zenuwen die ont-
10 springen in het lumbale gebied van het ruggenmerg. De sys-
temische oxytocinepuls kan een rol spelen in de perifere
ejaculatierespons. Hij zou kunnen dienen voor het module-
ren van de contractie van kanalen en klierkwabjes die zich
overal in het genitale kanaal van de man bevinden, en al-
15 dus bij voorbeeld invloed uitoefenen op het vloeistofvolu-
me van verschillende ejaculaatcomponenten. Oxytocine afge-
geven centraal in de hersenen zou invloed kunnen hebben op
het sexuele gedrag, op de subjectieve appreciatie van op-
winding (orgasme) en op de latentie voor daaropvolgende
20 zaadlozing.

Derhalve verschaft één aspect van de uitvinding de
toepassing van een verbinding van formule (I), zonder de
voorwaarde, in de bereiding van een medicament voor de
preventie of behandeling van sexuele disfunctie, bij voor-
25 keur sexuele disfunctie bij de man, met de meeste voorkeur
voortijdige zaadlozing.

In de wetenschappelijke literatuur is aangetoond dat
het aantal oxytocinereceptoren in de uterus toeneemt tij-
dens de zwangerschap, het duidelijkst voor het begin van
30 de weeën (Gimpl & Fahrenholz, 2001, Physiological Reviews,
81 (2), 629-683). Zonder door welke theorie dan ook gebon-
den te zijn: het is bekend dat de inhibitie van oxytocine
preterme weeën kan helpen voorkomen en complicaties bij de
weeën kan helpen oplossen.

35 Een ander aspect van de uitvinding verschaft derhalve
de toepassing van een verbinding van formule (I), zonder
de voorwaarde, in de bereiding van een medicament voor de

preventie of behandeling van preterme weeën en complicaties bij de weeën.

Oxytocine speelt een rol bij het eten; het vermindert de eetlust (Arletti e.a., Peptides, 1989, 10, 89). Door
5 oxytocine te inhibiteren is het mogelijk de eetlust te doen toenemen. Oxytocine-inhibitoren zijn derhalve bruikbaar bij het behandelen van eetlust- en eetstoornissen.

Een verder aspect van de uitvinding verschaft derhalve de toepassing van een verbinding van formule (I), zonder de voorwaarde, in de bereiding van een medicament voor
10 de preventie of behandeling van eetlust- en eetstoornissen.

Oxytocine is genoemd als één van de oorzaken van goedaardige prostaathyperplasie (BPH). Analyse van prostaatweefsel heeft laten zien dat patiënten met BPH verhoogde niveaus van oxytocine hebben (Nicholson & Jenkin, Adv. Exp. Med. & Biol., 1995, 395, 529). Oxytocine-antagonisten kunnen deze conditie helpen behandelen.

Een ander aspect van de uitvinding verschaft derhalve
20 de toepassing van een verbinding van formule (I), zonder de voorwaarde, in de bereiding van een medicament voor de preventie of behandeling van goedaardige prostaathyperplasie.

Oxytocine speelt een rol in de oorzaken van dysmenorroe op grond van de activiteit ervan als uterus-vasoconstrictor (Akerlund, Ann. NY Acad. Sci., 1994, 734, 47). Oxytocine-antagonisten kunnen een therapeutisch effect hebben op deze conditie.

Een verder aspect van de uitvinding verschaft derhalve
30 de toepassing van een verbinding van formule (I), zonder de voorwaarde, in de bereiding van een medicament voor de preventie of behandeling van dysmenorroe.

Het dient duidelijk te zijn dat alle referenties hierin naar behandeling curatieve, palliatieve en profylactische behandeling omvatten.
35

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen gelijktijdig worden toegediend met één of meer middelen

gekozen uit:

- 1) één of meer selectieve serotonine-heropnemings-inhibitoren (SSRI's) zoals dapoxetine, paroxetine, 3-[(dimethylamino)methyl]-4-[4-(methylsulfonyl)fenoxyl]benzeensulfonamide (Voorbeeld 28, WO 0172687), 3-[(dimethylamino)methyl]-4-[3-methyl-4-(methylsulfonyl)fenoxyl]benzeensulfonamide (Voorbeeld 12, WO 0218333), N-methyl-N-({3-[3-methyl-4-(methylsulfonyl)fenoxyl]-4-pyridinyl}methyl)amine (Voorbeeld 38, PCT-aanvraag PCT/IB 02/01032).
- 10 2) één of meer locale anaesthetica;
- 3) één of meer α -adrenergische receptor-antagonisten (ook bekend als α -adrenoceptor-blockers, α -receptor-blockers of α -blockers); geschikte α_1 -adrenergische receptor-antagonisten omvatten: fentolamine, prazosine, fentolamine-mesylaat, trazodon, alfuzosine, indoramine, naftopidil, 15 tamsulosine, fenoxylbenzamine, rauwolfa-alkaloiden, Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89,0591, doxazosine, Voorbeeld 19 van WO 9830560, terazosine en abanoquil; geschikte α_2 -adrenergische receptorantagonisten 20 omvatten dibenarnine, tolazoline, trimazosine, efaroxan, yohimbine, idazoxan clonidine en dibenarnine; geschikte niet-selectieve α -adrenergische receptorantagonisten omvatten dapiprazool; verdere α -adrenergische receptor-antagonisten worden beschreven in PCT-aanvraag WO 99/30697, 25 gepubliceerd op 14 juni 1998, en de Amerikaanse octrooi-schriften 4 188 390; 4 026 894; 3 511 836; 4 315 007; 3 527 761; 3 997 666; 2 503 059; 4 703 063; 3 381 009; 4 252 721 en 2 599 000, elk waarvan hier is opgenomen door verwijzing;
- 30 4) één of meer cholesterol-verlagende middelen zoals statinen (bij voorbeeld atorvastatine/Lipitor (handelsmerk) en fibraten;
- 5) één of meer van een serotonine-receptor-agonist, -antagonist of -modulator, meer in het bijzonder agonisten, 35 antagonisten of modulatoren, bij voorbeeld 5HT1A-, 5HT2A-, 5HT2C-, 5HT3-, 5HT6- en/of 5HT7-receptoren, omvattende die beschreven in WO 09902159, WO 00002550 en/of WO

00028993;

- 6) één of meer NEP-inhibitoren, bij voorkeur waarbij de genoemde NEP EC 3.4.24.11 is en met meer voorkeur waarbij de genoemde NEP-inhibitor een selectieve inhibitor voor EC 3.4.24.11 is, met meer voorkeur is een selectieve NEP-inhibitor een selectieve inhibitor voor EC 3.4.24.11, die een IC_{50} van minder dan 100 nM heeft (bij voorbeeld om-
5 patrilat, sampatrilat). Geschikte NEP-inhibitorverbindingen worden beschreven in EP-A-1 097 719; IC_{50} -waarden tegen
10 NEP en ACE kunnen worden bepaald onder toepassing van methoden beschreven in de gepubliceerde octrooiaanvraag EP 1 097 719-A1, alinea's [0368] tot [0376];
- 7) één of meer antagonisten of modulators voor vasopressinereceptoren, zoals relcovaptan (SR 49059),
15 conivaptan, atosiban, VPA-985, CL-385004, Vasotocin.
- 8) Apomorfine - een beschrijving van de toepassing van apomorfine als farmaceuticum kan men vinden in US-A-
5 945 117;
- 9) Dopamine-agonisten (in het bijzonder selectieve
20 D₂, selectieve D₃, selectieve D₄ en selectieve D₂-achtige middelen) zoals Pramipexole (Pharmacia Upjohn verbinding nummer PNU-95666), ropinirool, apomorfine, surmanirool, chineloraan, PNU-142774, broomcriptine, carbergoline, Lisuride;
- 25 10) Melanocortine-receptoragonisten (bij voorbeeld Melanotan II en PT141) en selectieve MC₃ en MC₄ agonisten (bij voorbeeld THIQ);
- 11) Mono-amine-transportinhibitoren, in het bijzonder noradrenaline-heropnemingsinhibitoren (NRI's) (bij voor-
30 beeld Reboxetine), andere serotonine-heropnemingsinhibitoren (SRI's) (bij voorbeeld paroxetine, dapoxetine) of dopamine-heropnemingsinhibitoren (DRI's);
- 12) 5-HT_{1A}-antagonisten (bij voorbeeld robalzotan); en
13) PDE-inhibitoren zoals PDE2 (bij voorbeeld ery-
35 thro-9-(2-hydroxyl-3-nonyl)adenine) en Voorbeeld 100 van EP 0 771 799 - hier opgenomen door verwijzing) en in het bijzonder een PDE5-inhibitor zoals de pyrazolo[4,3-d]pyri-

midine-7-onen beschreven in EP-A-0 463 756; de pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven in EP-A-0 526 004; de
pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven in de gepubli-
ceerde internationale octrooiaanvraag WO 93/06104; de iso-
5 mere pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-onen beschreven in de ge-
publiceerde internationale octrooiaanvraag WO 93/07149; de
chinazoline-4-onen beschreven in de gepubliceerde interna-
tionale octrooiaanvraag WO 93/12095; de pyrido[3,2-d]pyri-
midine-4-onen beschreven in de gepubliceerde internationa-
10 le octrooiaanvraag WO 94/05661; de purine-6-onen beschre-
ven in de gepubliceerde internationale octrooiaanvraag WO
94/00453; de pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven
in de gepubliceerde internationale octrooiaanvraag WO 98/
49166; de pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven in
15 de gepubliceerde internationale octrooiaanvraag WO 99/
54333; de pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-4-onen beschreven
in EP-A-0 995 751; de pyrazolo[4,3d]pyrimidine-7-onen be-
schreven in de gepubliceerde internationale octrooiaanvra-
ge WO 00/24745; de pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-4-onen be-
20 schreven in EP-A 0 995 750; de verbindingen beschreven in
de gepubliceerde internationale aanvraag WO 95/19978; de
verbindingen beschreven in de gepubliceerde internationale
aanvraag WO 99/24433 en de verbindingen beschreven in de
gepubliceerde internationale aanvraag WO 93/07124; de py-
25 razolo[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven in de gepubli-
ceerde internationale aanvraag WO 01/27112; de pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidine-7-onen beschreven in de gepubliceerde
internationale aanvraag WO 01/27113; de verbindingen be-
schreven in EP-A-1 092 718 en de verbindingen beschreven
30 in EP-A-1 092 719.

Voorkeur verdienende PDE5-inhibitoren voor toepassing
met de uitvinding zijn:

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-
1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimi-
35 dine-7-on (sildenafil), ook bekend als 1-[[3-(6,7-dihydro-
1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3d]pyrimidine-5-yl)-
4-ethoxyfenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine (zie EP-A-0

463 756);

5-(2-ethoxy-5-morfolinoacetylfenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie EP-A-0 526 004);

5 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)-2-n-propoxyfenyl]-2-(pyridine-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 98/49166);

3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridine-3-yl]-2-(pyridine-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 99/54333);

(+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)-2-(2-methoxy-1-(R)-methylethoxy)pyridine-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on, ook bekend als
15 3-ethyl-5-{5-[4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl]-2-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy)pyridine-3-yl}-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 99/54333);

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on, ook bekend als 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine (zie WO 01/27113, Voorbeeld 8);

25 5-[2-iso-Butoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidine-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 01/27113, Voorbeeld 15);

5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-fenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 01/27113, Voorbeeld 66);

5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)l)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 01/27112, Voorbeeld 124);

35 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)l)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (zie WO 01/27112, Voorbeeld 132);

1027084

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methyleendioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indool-1,4-dion (IC-351), d.w.z. de verbinding van de Voorbeelden 78 en 95 van de gepubliceerde internationale aanvraag WO 95/19978, als ook de verbinding van de Voorbeelden 1, 3, 7 en 8;

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazine-1-yl-1-sulfonyl)-fenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine-4-on (vardenafil) ook bekend als 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazine-2-yl)-4-ethoxyfenyl]sulfonyl]-4-ethylpiperazine, d.w.z. de verbinding van de Voorbeelden 20, 19, 337 en 336 van de gepubliceerde internationale aanvraag WO 99/24433; en

de verbinding van Voorbeeld 11 van de gepubliceerde internationale aanvraag WO 93/07124 (EISAI); en

de verbindingen 3 en 14 uit Rotella D.P., J. Med. Chem., 2000, 43, 1257.

Nog verdere PDE5-inhibitoren voor toepassing volgens de uitvinding omvatten:

4-broom-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chloorfenyl)-propoxy] (2H)-pyridazinon; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloor-2-chinazolinyll]-4-piperidine-carbonzuur-mononatriumzout; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluormethyl)-fenylmethyl-5-methylcyclopent-[4,5]-imidazo[2,1-b]purine-4(3H)-on; furaziocilline; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purine-4-on; 3-acetyl-1-(2-chloorbenzyl)-2-propylindool-6-carboxylaate; 3-acetyl-1-(2-chloorbenzyl)-2-propylindool-6-carboxylaate; 4-broom-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chloorfenyl)propoxy)-3-(2H)pyridazinon; 1-methyl-5-(5-morfolinoacetyl-2-n-propoxyfenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-on; 1-[4-[(1,3-benzodioxool-5-ylmethyl)amino]-6-chloor-2-chinazolinyll]-4-piperidinecarbonzuur-mononatriumzout; Pharmaprojects Nr 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects Nr 5051 (Bayer); Pharmaprojects Nr 5064 (Kyowa Hakko; zie WO 96/26940);

Pharmaprojects Nr 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 en E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer) en Sch-51866.

5 De inhoud van de gepubliceerde octrooiaanvragen en tijdschriftartikelen en in het bijzonder de algemene formules van de therapeutisch actieve verbindingen van de conclusies en de daarin als voorbeeld genoemde verbindingen worden hier in hun geheel opgenomen door verwijzing daarnaar.

10 Meer geprefereerde PDE5-inhibitoren voor toepassing met de uitvinding worden gekozen uit de groep:

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on (sildenafil);

15 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methyleendioxyfenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indool-1,4-dion (IC-351);

2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazine-1-yl-1-sulfonyl)fenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine-20 4-on (vardenafil); en

5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazine-1-ylsulfonyl)pyridine-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on of 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-25 pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Een bijzonder geprefereerde PDE5-inhibitor is 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-7-on 30 (sildenafil) (ook bekend als 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyfenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine) en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan. Sildenafilcitraat is een voorkeurszout.

35 Voorkeursmiddelen voor toediening gelijktijdig met de verbindingen van de onderhavige uitvinding zijn PDE5-inhibitoren, selectieve serotonineheropnemingsinhibitoren

(SSRI's), vasopressine V_{1A} -antagonisten, α -adrenergische receptorantagonisten, NEP-inhibitoren, dopamineagonisten en melanocortinereceptoragonisten als hierboven beschreven. Bijzonder geprefereerde middelen voor gelijktijdige
5 toediening zijn PDE5-inhibitoren, SSRI's en V_{1A} -antagonisten als hierin beschreven.

Assay

Een geschikte assay voor het bepalen van de oxytocine-antagonistische werking van een verbinding wordt hier-
10 onder gedetailleerd weergegeven.

Oxytocine-Receptor β -lactamase Assay

Materialen:

Celkweek/Reagentia

A: celkweek

15 Nutriëntmengsel

F12 Ham

Foetaal runderserum (FBS)

Geneticine

Zeocine

20 Trypsine/EDTA

PBS (fosfaat-gebufferde zoutoplossing)

HEPES

B: reagentia

Oxytocine

25 OT-receptor-specifieke antagonist

Dimethylsulfoxide van moleculaire zuiverheid (DMSO)

Trypan Blauw Oplossing 0,4%

CCF4-AM (Oplossing A)

Pluronic F127s (Oplossing B)

30 24% PEG, 18% TR40 (Oplossing C)

Probenecid (Opgelost in een hoeveelheid van 200 mM in
200 mM NaOH, Oplossing D)

Methoden

Celkweek

35 De gebruikte cellen zijn CHO-OTR/NFAT- β -Lactamase. De NFAT- β -lactamase-expressie-construct werd getransfecteerd in de CHO-OTR-cel lijn en klonale populaties werden geïso-

leerd via fluorescentie-geactiveerde celsortering (FACS). Een geëigende kloon werd gekozen om de assay te ontwikkelen.

Groeimedium

- 5 90% F12 Nutriëntmengsel, 15 mM HEPES
 10% FBS
 400 µg/ml Geneticine
 200 µg/ml Zeocine
 2 mM L-Glutamine

10 Assay-medium

- 99,5% F12 nutriëntmengsel, 15 mM HEPES
 0,5% FBS

Winning van cellen - Een flesje met bevroren cellen wordt snel ontdooid in een waterbad op 37°C en de celsuspensie wordt overgebracht in een T225 kolf met 50 ml vers kweekmedium en vervolgens geïncubeerd bij 37°C, 5% CO₂ in een incubator totdat de cellen hechtten aan de kolf. Vervang het medium de volgende dag door 50 ml vers kweekmedium.

20 Kweekcellen - CHO-OTR-NFAT-β-Lactamasecellen werden gekweekt in kweekmedium. Cellen werden geoogst wanneer zij 80-90% samenvloeiing bereikten, waarbij het medium werd verwijderd en er werd gewassen met voorverwarmd PBS. PBS werd vervolgens verwijderd en Trypsine/EDTA werd toegevoegd (3 ml voor een T225 cm² kolf) alvorens 5 min te incuberen in een incubator op 37°C/5% CO₂. Wanneer de cellen loskwamen werd er voorverwarmd kweekmedium toegevoegd (7 ml voor een T225 cm² kolf) en de cellen werden opnieuw gesuspendeerd en voorzichtig gemengd door pipetteren om een suspensie van enkelvoudige cellen te verwezenlijken. De

25
30 cellen werden gesplitst in een T225-kolf in een verhouding van 1:10 (voor 3 dagen kweken) en van 1:30 (voor 5 dagen kweken) in 35 ml kweekmedium.

β-Lactamase-assay-methode

35 DAG 1

Celplaatpreparatie

Cellen gekweekt op 80-90% samenvloeiing werden ge-

oogst en geteld. Celsuspensies met 2×10^5 cellen/ml in kweekmedium werden bereid en 30 μ l celsuspensie werd toegevoegd aan zwarte platen met 384 putjes met heldere bodem. Een blanco plaat die verdunningsmiddelen van elk reagens bevatte werd gebruikt voor achtergrond-aftrekking.

Platen werden een nacht geïncubeerd bij 37°C/5% CO₂.

DAG 2

Stimulatie van de cellen

- 10 μ l antagonist/verbinding (verdund in assaymedium dat 1,25% DMSO = antagonistverdunningsmiddel bevat) werd toegevoegd aan geëigende putjes en 15 min geïncubeerd bij 37°C, 5% CO₂.

- 10 μ l oxytocine, aangemaakt in assaymedium, werd toegevoegd aan alle putjes en 4 uur geïncubeerd bij 37°C, 5% CO₂.

- Een afzonderlijke celplaat met 384 putjes werd gebruikt om een oxytocine-dosis-responscurve te genereren. (10 μ l antagonist-verdunningsmiddel werd toegevoegd aan elk putje. 10 μ l oxytocine werd vervolgens toegevoegd. De cellen worden vervolgens behandeld op dezelfde wijze als de antagonist/verbinding-celplaten).

Bereiding van 1 ml 6 x ladingsbuffer met verbeterd ladingsprotocol (dit vereist opschaling afhankelijk van het aantal te screenen platen)

- 12 μ l van oplossing A (1 mM CCF4-AM in droog DMSO) werd toegevoegd aan 60 μ l van oplossing B (100 mg/ml Pluronic-F127 in DMSO + 0,1% azijnzuur) en gevortext.

- De resulterende oplossing werd toegevoegd aan 925 μ l van oplossing C (24 gew.% PEG 400, 18 vol.% TR40 in water).

- 75 μ l van oplossing D werd toegevoegd (200 mM probenecid in 200 mM NaOH).

- 10 μ l 6 x ladingsbuffer werd toegevoegd aan alle putjes en 1,5-2 uur bij kamertemperatuur in het donker geïncubeerd.

- De platen werden gelezen onder toepassing van een LJL Analyt, Excitatie 405 nm, Emissie 450 nm en 530 nm,

versterking optimaal, vertragingstijd 0,40 μ s integratie, 4 flitsen, bodemaflezing.

Bij toepassing van de hierboven beschreven assay vertonen de verbindingen van de onderhavige uitvinding alle een oxytocine-antagonistische werking, uitgedrukt als K_i -waarde, van minder dan 500 nM. Voorkeursvoorbeelden hebben K_i -waarden van minder dan 200 nM en bijzonder geprefereerde voorbeelden hebben K_i -waarden van minder dan 50 nM.

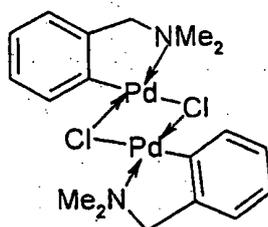
De verbinding van Voorbeeld 8 heeft een K_i -waarde van 3 nM.

De uitvinding wordt toegelicht door de volgende niet-beperkende voorbeelden waarin de volgende afkortingen en definities worden gebruikt:

15	Arbocel®	Filtratiemiddel, van J. Rettenmaier & Sohne, Duitsland
	APCI+	Chemische ionisatie bij atmosferische druk (positieve scan)
	CDCl ₃	Chloroform-d1
20	d	Doublet
	dd	Doublet van doubletten
	DMSO	Dimethylsulfoxide
	ES+	Electrospray-ionisatie positieve scan.
	eq	Equivalent
25	¹ H NMR	Kernspinresonantiespectroscopie
	MS	(Lage resolutie-)massaspectroscopie
	m	Multiplet
	m/z	Massaspectrumpiek
	q	Kwartet
30	s	Singlet
	t	Triplet
	δ	Chemische verschuiving

Bereiding 1

35 bis[2-[(Dimethylamino- κ N)methyl]fenyl- κ C]bis[μ -(trifluoracetato- κ O: κ O')]palladium



5

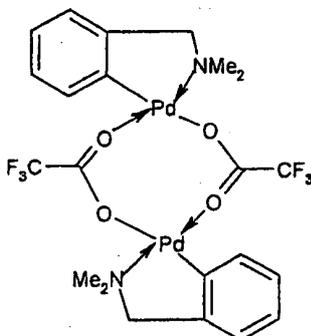
Aan een suspensie van palladiumchloride (3,43 g, 19,4 mmol) in methanol (200 ml) onder stikstof bij kamertemperatuur werd via een spuit N,N-dimethylbenzylamine (5,82 ml, 38,7 mmol) toegevoegd. De resulterende rood/bruine suspensie werd 24 uur geroerd bij kamertemperatuur. De nu groen/bruine suspensie werd onder vacuüm ingedampt om methanol te verwijderen, weer opgelost in dichloormethaan (150 ml) en gevoerd door een kussen van silicagel onder doorspoeling met dichloormethaan. Het resulterende heldergele filtraat werd onder vacuüm ingedampt en geherkristalliseerd uit dichloormethaan/ether ter verschaffing van het gewenste product, 4,66 g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,86 (s, 6H), 2,89 (s, 6H), 3,95 (s, 4H), 6,84-7,24 (m, 8H)

Bereiding 2

bis[2-[(Dimethylamino- κN)methyl]fenyl- κC]bis[μ -(trifluoracetato- $\kappa\text{O}:\kappa\text{O}'$)]-palladium

25



30

35

Aan een oplossing van zilvertrifluoracetaat (4,48 g, 20,3 mmol) in aceton (30 ml) onder stikstof bij kamertemperatuur werd een oplossing van het complex van Bereiding

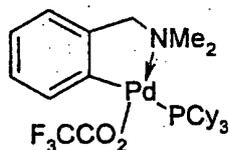
1 (5,60 g, 10,15 mmol) in dichloormethaan (100 ml) toegevoegd. Er verscheen een dik wit neerslag tijdens de toevoeging. De suspensie werd 15 min geroerd en werd vervolgens gefiltreerd door een kussen van silicagel, onder
5 spoelen met dichloormethaan. Indamping onder vacuüm gaf een heldergeel poeder dat werd geherkristalliseerd uit dichloormethaan/ether ter verschaffing van het gewenste product, 7,06 g.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,05 (s, 6H), 2,88 (s, 6H),
10 3,18 (d, 2H), 3,63 (d, 2H), 6,89-6,97 (m, 6H), 7,00-7,10 (m, 2H).

Bereiding 3

[2-[(Dimethylamino-κN)methyl]fenyl-κC](tricyclohexylfosfine) (trifluoracetato-κO-(SP-4-3)-palladium

15



20

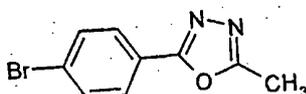
Aan een oplossing van het product van Bereiding 2 (6,43 g, 9,10 mmol) in dichloormethaan (50 ml) onder stikstof bij kamertemperatuur werd een oplossing van tricyclohexylfosfine (6,89 g, 24,5 mmol) in dichloormethaan (20
25 ml) toegevoegd. Na 1 uur roeren werd de oplossing gevoerd door een plug van silicagel (7 cm x 2 cm) onder spoelen met dichloormethaan (400 ml) en het bleekgele filtraat werd onder vacuüm ingedampt. Herkristallisatie uit dichloormethaan/ether gaf het gewenste complex, 10,53 g.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,05-2,30 (m, 33H), 2,57 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,86-6,98 (m, 3H),
30 7,10-7,12 (m, 1H).

Bereiding 4

2-(4-Broom-fenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazool

35

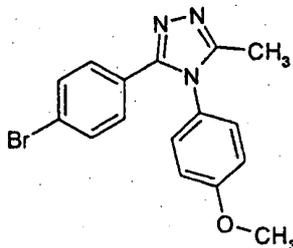


4-Broom-benzoëzuur-hydrazide (12,90 g, 60 mmol) en N,N-dimethylaceetamide-dimethylacetaal (12 ml, 82,0 mmol) werden opgelost in N,N-dimethylformamide (100 ml) en de oplossing werd 2 uur verwarmd tot 60°C. De oplossing werd
5 onder vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in toluene (80 ml) en behandeld met p-tolueensulfonzuur-monohydraat (200 mg, 1,50 mmol). Het mengsel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd, in de gelegenheid gesteld af te koelen en het product werd gekristalliseerd uit de oplossing en verzameld door filtratie. Het ruwe product werd
10 gewassen met ether en gedroogd onder vacuüm ter verschaffing van een witte vaste stof. Het filtraat werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd gecombineerd met de witte vaste stof, opgelost in toluene (50 ml) en behandeld
15 met p-tolueensulfonzuur-monohydraat (100 mg, 0,75 mmol). Het mengsel werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd, in de gelegenheid gesteld af te koelen en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met pentaan/ethylacetaat 80:20
20 tot 40:60 ter verschaffing van het titelproduct, 12,00 g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,61 (s, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,88 (d, 2H). MS ES+ m/z 239 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 5

3-(4-Broom-fenyl)-4-(4-methoxy-fenyl)-5-methyl-4H-
25 [1,2,4]triazool



30

Het product van Bereiding 4 (5,00 g, 20,9 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van p-tolueensulfonzuur-monohydraat (100 mg, 0,75 mmol) en 4-methoxyfenylamine (7,70
35 g, 62,5 mmol) in xyleen (150 ml) en het reactiemengsel werd 22 uur verwarmd tot 150°C. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in

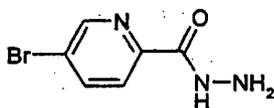
dichloormethaan en gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak 100:0:0 tot 97:3:0,3 ter verschaffing van het titelproduct, 7,05 g.

5 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,07 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,56 (m, 2H). MS APCI+ m/z 344 [MH] $^+$

Bereiding 6

5-Broom-pyridine-2-carbonzuur-hydrazide

10



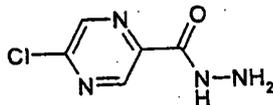
15 5-Broom-pyridine-2-carbonzuur-methylester (J. Org. Chem., 2001, 66 (2), 605-608, compound 4) (18,10 g, 83 mmol) en hydrazine-monohydraat (12,5 ml, 250 mmol) werden opgelost in methanol (400 ml) en het reactiemengsel werd 48 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel
20 werd vervolgens gefiltreerd en het verzamelde neerslag werd onder vacuüm gedroogd ter verschaffing van het titelproduct, 15,40 g.

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,57 (d, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,98 (m, 1H). MS ES+ m/z
25 217 [MH] $^+$

Bereiding 7

5-Chloor-pyrazine-2-carbonzuur-hydrazide

30



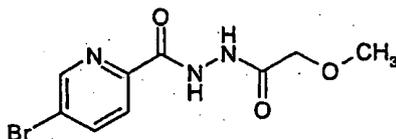
De titelverbinding werd bereid door de methode van Bereiding 6 onder toepassing van 5-chloorpyrazine-2-carbonzuur-methylester. 5,01 g, 50% opbrengst van het gewenste product werd geproduceerd.
35

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,09 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H). Microanalyse: $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClN}_4\text{O}$ ver-

eist: C 34,80; H 2,92; N 32,47; gevonden C 34,89; H 2,91,
N 32,32. MS APCI+ m/z 173 [MH]⁺

Bereiding 8

5 5-Broom-pyridine-2-carbonzuur-N'-(2-methoxy-acetyl)-
hydrazide



10

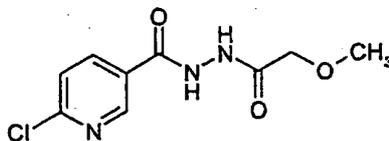
Het product van Bereiding 6 (2,0 g, 9,3 mmol) en N-
methylmorfoline (1,3 ml, 12,0 mmol) werden opgelost in
dichloormethaan (60 ml) en de oplossing werd behandeld met
15 methoxyacetylchloride (868 µl, 9,50 mmol). Het reactie-
mengsel werd 5 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervol-
gens gewassen met water en onder vacuüm ingedampt ter ver-
schaffing van 2,41 g, 90% opbrengst van het titelproduct.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,46 (s, 3H), 4,07 (s, 2H),
20 7,98 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,89 (d, 1H),
9,95 (d, 1H). MS ES+ m/z 289 [MH]⁺

Bereiding 9

6-Chloor-nicotinezuur-N'-(2-methoxy-acetyl)-hydrazide

25



30

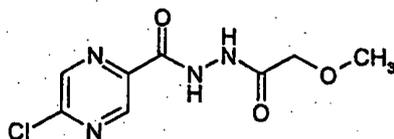
Het titelproduct werd bereid door de methode van Be-
reiding 8 onder toepassing van 6-chloornicotinezuur-hydra-
zide. 19,0 g, 90% opbrengst van het gewenste product werd
geproduceerd.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,36 (s, 3H), 3,97 (s, 2H),
35 7,68 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,99 (s, 1H),
10,61 (s, 1H). MS ES+ m/z 246 [MH]⁺

Bereiding 10

5-Chloor-pyrazine-2-carbonzuur-N'-(2-methoxy-acetyl)-
hydrazide

5

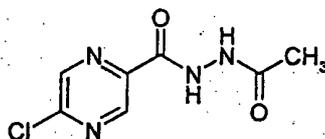


10 Het titelproduct werd bereid door de methode van Be-
reiding 8 onder toepassing van het hydrazide van Bereiding
7. 3,90 g, 70% opbrengst van het gewenste product, werd
geproduceerd.

MS APCI+ m/z 245 [MH]⁺

Bereiding 11

15 5-Chloor-pyrazine-2-carbonzuur-N'-acetyl-hydrazide



20

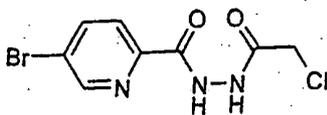
Het titelproduct werd bereid door de methode van Be-
reiding 8 onder toepassing van het hydrazide van Bereiding
7 en acetylchloride. 4,0 g, 64%, van het gewenste product
werd geproduceerd.

25 MS APCI+ m/z 215 [MH]⁺

Bereiding 12

5-Broom-pyridine-2-carbonzuur-N'-(2-chlooracetyl)-
hydrazide

30

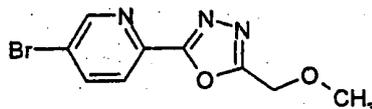


35 Het titelproduct werd bereid door de methode van Be-
reiding 8 onder toepassing van het hydrazide van Bereiding
6 en chlooracetylchloride. 4,30 g, 59% opbrengst, van het
gewenste product werd geproduceerd.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,20 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).
MS APCI+ m/z 293 [MH]⁺

Bereiding 13

5 5-Broom-2-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-
pyridine



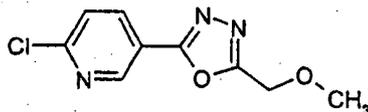
10

Het product van Bereiding 8 (2,41 g, 8,4 mmol) en fosforoxychloride (7 ml) werden gecombineerd en verwarmd tot 110°C gedurende 4 uur. Het reactiemengsel werd onder
15 vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en water. Het mengsel werd geneutraliseerd door de toevoeging van 10%'ige natriumcarbonaatoplossing en de fasen werden gescheiden. De waterige fase werd geëxtraheerd met ethylacetaat en de gecombineerde organische fasen werden
20 gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met ethylacetaat ter verschaffing van het titelproduct, 1,01 g, 45% opbrengst.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,48 (s, 3H), 4,73 (s, 2H),
25 8,01 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H). MS APCI+ m/z 272 [MH]⁺

Bereiding 14

2-Chloor-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-
30 pyridine



30

35 De titelverbinding werd bereid door de methode van Bereiding 13 onder toepassing van het product van Berei-

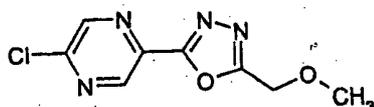
ding 9 ter verschaffing van 7,93 g, 40% opbrengst, van de titelverbinding in de vorm van een roestbruine vaste stof.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,52 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H). Microanalyse:
5 C₉H₈ClN₃O₂ vereist: C 47,91; H 3,57; N 18,62; gevonden: C 47,75; H 3,50, N 18,46. MS APCI+ m/z 226 [MH]⁺.

Bereiding 15

2-Chloor-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyrazine

10



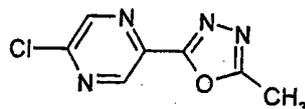
De titelverbinding werd bereid door de methode van
15 Bereiding 13 onder toepassing van het product van Bereiding 10. 1,38 g, 38% opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd in de vorm van een lichtbruine vaste stof.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,52 (s, 3H), 4,78 (s, 2H),
20 8,75 (s, 1H), 9,25 (s, 1H) MS APCI+ m/z 227 [MH]⁺

Bereiding 16

2-Chloor-5-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyrazine

25



De titelverbinding werd bereid door de methode van
30 Bereiding 13 onder toepassing van het product van Bereiding 11. 30 g, 35%, van het gewenste product werd geproduceerd, in de vorm van een bruine vaste stof.

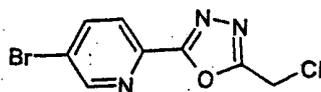
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,68 (s, 3H), 8,71 (s, 1H), 9,22 (s, 1H)

MS APCI+ m/z 197 [MH]⁺

35

Bereiding 17

5-Broom-2-(5-chloormethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyridine



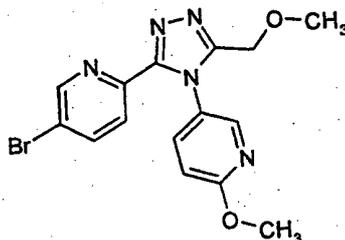
5 De titelverbinding werd bereid door de methode van Bereiding 13 onder toepassing van het product van Bereiding 12. 2,3 g, 57% opbrengst, van het gewenste product werd verkregen in de vorm van een gebroken-witte vaste stof.

10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,80 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,85 (s, 1H). MS APCI+ m/z 276 [MH] $^+$

Bereiding 18

5-Broom-2-[5-(methoxymethyl)-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine

15



20

Het product van Bereiding 13 (1,01 g, 3,74 mmol), 5-amino-2-methoxypyridine (1,40 g, 11,3 mmol) en p-tolueensulfonzuur-monohydraat (50 mg, 0,37 mmol) werden opgelost in xyleen (25 ml) en het reactiemengsel werd verwarmd tot 150°C gedurende 23 uur. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/ methanol 100:0 tot 90:10 ter verschaffing van het titelproduct, 1,0 g, 72% opbrengst, in de vorm van een purperkleurige gom.

35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,32 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

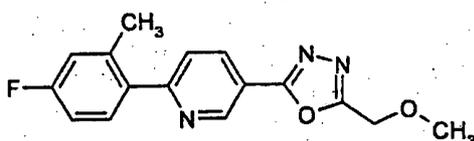
MS ES+ m/z 398 [MH] $^+$

1027084 -

Bereiding 19

2-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-5-(5-methoxymethyl[1,3,4]-oxadiazool-2-yl)-pyridine

5



10

De chloorverbinding van Bereiding 14 (500 mg, 2,22 mmol), 4-fluor-2-methylfenylboronzuur (361 mg, 2,65 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (10 mg, kat.) en cesiumcarbonaat (2,16 g, 6,66 mmol) werden opgelost in 1,4-dioxan (10 ml) en het reactiemengsel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Extra palladiumcomplex (10 mg) werd toegevoegd en het reactiemengsel werd nog 1 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en water. De fasen werden gescheiden en de ethylacetaatfase werd gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van het titelproduct, 690 mg in kwantitatieve opbrengst.

15

20

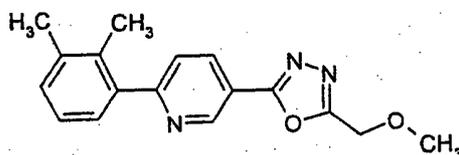
MS APCI+ m/z 300 [MH]⁺

Bereiding 20

25

2-(2,3-Dimethyl-fenyl)-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]-oxadiazool-2-yl)-pyridine

30



35

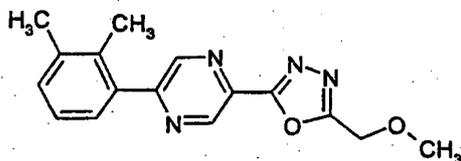
Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 2,3-dimethylfenylboronzuur (399 mg, 1,2 eq) en het product van Bereiding 14 (500 mg, 2,22 mmol). 712 mg, kwantitatieve opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd.

MS APCI+ m/z 296 [MH]⁺

Bereiding 21

2-(2,3-Dimethyl-fenyl)-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]-oxadiazool-2-yl)-pyrazine

5



Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 2,3-dimethylfenylboronzuur en de chloorverbinding van Bereiding 15. 466 mg, kwantitatieve opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd.

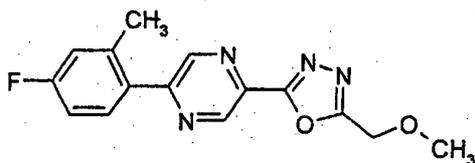
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 7,23-7,37 (m, 3H), 8,84 (s, 1H), 9,54 (s, 1H)

MS APCI+ m/z 297 [MH]⁺

Bereiding 22

2-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyrazine

25



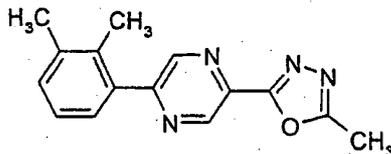
Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 4-fluor-2-methyl-fenylboronzuur en de chloorverbinding van Bereiding 15. 450 mg, 97%, van het gewenste product werd geproduceerd.

MS APCI+ m/z 301 [MH]⁺

Bereiding 23

2-(2,3-Dimethyl-fenyl)-5-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyrazine

35

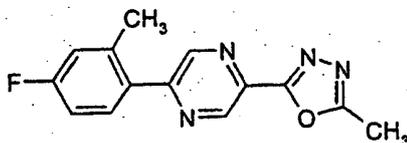


Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 2,3-dimethylfenylboronzuur en de chloorverbinding van Bereiding 16. 404 mg, kwantitatieve opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd.

MS APCI+ m/z 267 [MH]⁺

Bereiding 24

2-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-5-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyrazine

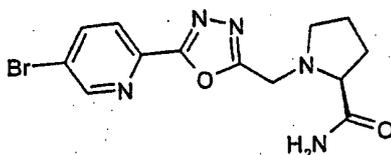


Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 4-fluor-2-methyl-fenylboronzuur en de chloorverbinding van Bereiding 16. 377 mg, kwantitatieve opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd.

MS APCI+ m/z 271 [MH]⁺

Bereiding 25

1-[5-(5-Broom-pyridine-2-yl)-[1,3,4]oxadiazool-2-yl-methyl]-pyrrolidine-(2S)-2-carbonzuuramide



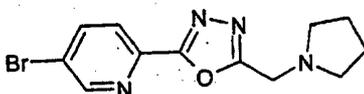
De chloorverbinding van Bereiding 17 (500 mg, 1,82 mmol) en (S)-prolinamide (312 mg, 2,73 mmol) werden opgelost in acetonitrile (10 ml) en het mengsel werd behandeld met kaliumcarbonaat (503 mg, 3,64 mmol). Het reactiemengsel werd 18 uur geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens 2 uur bij 50°C. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat en water. Het gevormde neerslag werd afgefiltreerd en de organische laag van het filtraat werd gewassen met water, 1M

natriumhydroxideoplossing en zoutoplossing. De organische laag werd vervolgens onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van het titelproduct, 540 mg, 84% opbrengst.

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 1,70 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 7,00-7,20 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Bereiding 26

5-Broom-2-(5-pyrrolidine-1-ylmethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyridine

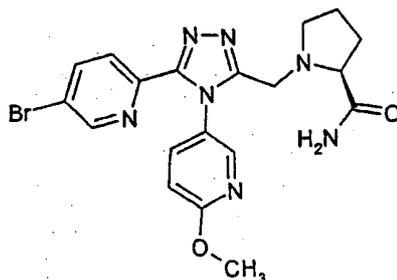


Pyrrolidine (324 mg, 0,38 ml, 4,56 mmol) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van de chloorverbinding van Bereiding 17 (500 mg, 1,82 mmol) in acetonitrile (15 ml) op kamertemperatuur. Na 18 uur roeren werd het reactiemengsel onder vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in ethylacetaat (50 ml) en gewassen met 2M waterig natriumhydroxide, gevolgd door water, gevolgd door zoutoplossing. De organische fase werd gedroogd boven natriumsulfaat, gefiltreerd en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van 407 mg, 72% opbrengst, van de titelverbinding.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,90 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,80 (s, 1H).

Bereiding 27

1-[5-(5-Broom-pyridine-2-yl)-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-ylmethyl]-pyrrolidine-(2S)-2-carbonzuur-amide



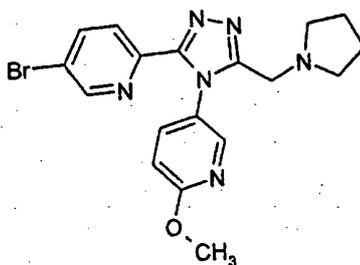
35

Het product van Bereiding 25 (500 mg, 1,20 mmol) en 5-amino-2-methoxypyridine (224 mg, 1,81 mmol) werden opgelost in xyleen (15 ml) en de oplossing werd behandeld met katalytisch p-tolueensulfonzuur-monohydraat en 18 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en gewassen met water, 2M citroenzuuroplossing, 2M natriumhydroxideoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol 100:0 tot 95:5 ter verschaffing van het titelproduct, 252 mg, 46% opbrengst.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).
MS ES+ m/z 458 [MH]⁺

Bereiding 28

5-Broom-2-(((5-pyrrolidine-1-ylmethyl)-4-(6-methoxypyridine-3-yl))-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine



412 mg, 77% opbrengst van de titelverbinding werd bereid door de methode van Bereiding 27 onder toepassing van het product van Bereiding 26.

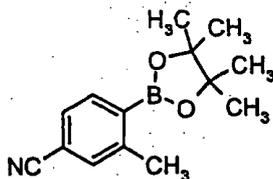
MS ES+ m/z 417 [MH]⁺

Bereiding 29

3-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzonitrile

35

1027084



5

Palladium(II)acetaat (224 mg, 5 mol%), kaliumacetaat (3,68 g, 61,2 mmol) en bis(pinacolato)diboor (5,4 g, 21,4 mmol) werden toegevoegd aan een oplossing van 1-broom-4-cyaan-2-methylbenzeen (4,0 g, 20,4 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 ml) en 18 uur verwarmd op 80°C. Na deze tijd werd het mengsel gekoeld en gefiltreerd door een kussen van Celite®, waarbij werd gewassen met ethylacetaat en water. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een bruine vaste stof. De vaste stof werd gezuiverd door tritureren in pentaan, filtreren en drogen ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een beige vaste stof (2,68 g, 54% opbrengst).

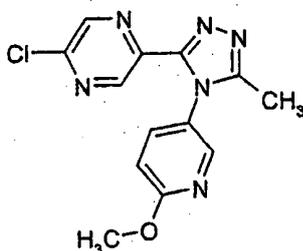
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,35 (s, 12H), 2,55 (s, 3H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H). MS APCI+ m/z 261 [MNH₄]⁺

20

Bereiding 30

2-Chloor-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]pyrazine

25



30

Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 18 onder toepassing van de oxadiazoolverbinding van Bereiding 16 en 5-amino-2-methoxypyridine. 4,3 g, 44% opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd in de vorm van een beige vaste stof.

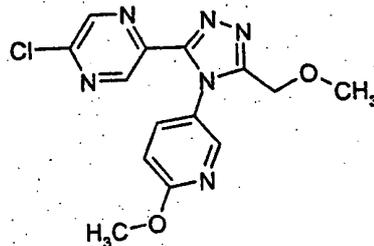
35

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (s, 3H), 3,99 (s, 3H),

6,86 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,27 (d, 1H),
9,23 (d, 1H).

Bereiding 31

2-Chloor-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]pyrazine

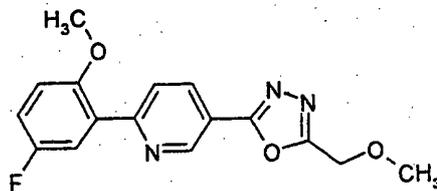


Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 18 onder toepassing van de oxadiazoolverbinding van Bereiding 15 en 5-amino-2-methoxypyridine. 10,5 g, 59% opbrengst, van het gewenste product werd geproduceerd in de vorm van een beige vaste stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,33 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 333 [MH] $^+$

Bereiding 32

2-(5-Fluor-2-methoxy-fenyl)-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)pyridine



Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 19 onder toepassing van 5-fluor-2-methoxy-fenylboronzuur (565 mg, 3,33mmol) en de chloorverbinding van Bereiding 14 (500 mg, 2,22 mmol). 669 mg, 96% opbrengst van het gewenste product werd geproduceerd.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,51 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H),

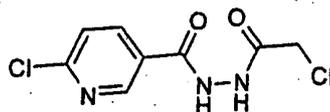
8,11 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 9,34 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 316 [MH]⁺

Bereiding 33

6-Chloor-nicotinezuur-N'-(2-chloor-acetyl)-hydrazide

5

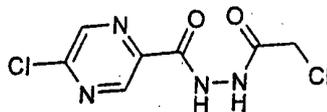


10 Chlooracetylchloride (2,8 ml, 34,9 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een ijsgekoelde oplossing van 6-chloornicotinezuur-hydrazide (5 g, 29,1 mmol) en 4-methylmorfoline (4,8 ml, 43,7 mmol) in dichloormethaan (100 ml) en de reactie werd 3 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het
15 resulterende neerslag werd vervolgens afgefiltreerd, gesuspenseerd met dichloormethaan, opnieuw gefiltreerd, gewassen met dichloormethaan (x 3) en gedroogd ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een beige vaste stof in een opbrengst van 57%, 4,1 g.

20 ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 4,20 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,84 (m, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). MS APCI+ m/z 248/250 [MH]⁺

Bereiding 34

25 5-Chloor-pyrazine-2-carbonzuur-N'-(2-chloor-acetyl)-hydrazide



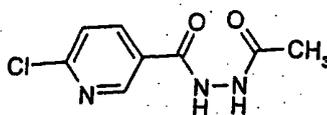
30

Het titelproduct werd bereid uit het product van Bereiding 7 en chlooracetylchloride, onder toepassing van de methode van Bereiding 33, in de vorm van een vaste stof in een opbrengst van 37%.

35 MS APCI+ m/z 249/251 [MH]⁺

Bereiding 35

6-Chloor-nicotinezuur-N'-acetyl-hydrazide

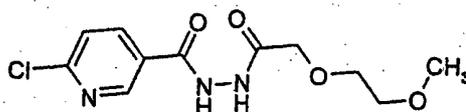


5 De titelverbinding werd bereid uit 6-chloornicotine-
zuur-hydrazide en acetylchloride, onder toepassing van de
methode van Bereiding 33, in de vorm van een witte vaste
stof in een opbrengst van 64%.

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 1,91 (s, 3H), 7,68 (d,
10 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,58 (s,
1H). MS APCI+ m/z 214 [MH]⁺

Bereiding 36

6-Chloor-nicotinezuur-N'-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ace-
15 tyl]-hydrazide



20 (2-Methoxy-ethoxy)-acetylchloride (2,13 g, 13,99
mmol) werd toegevoegd aan een ijskoude oplossing van 6-
chloornicotinezuur-hydrazide (2 g, 11,66 mmol) en N-me-
thylmorfoline (1,92 ml, 17,49 mmol) in dichloormethaan
(60 ml) en het mengsel werd 18 uur geroerd bij kamertempe-
25 ratuur. Het mengsel werd vervolgens behandeld met natrium-
hydrogeencarbonaatoplossing en onder vacuüm ingedampt.
Het waterige residu werd geëxtraheerd met dichloormethaan
(× 2) en de gecombineerde organische oplossingen werden
gewassen met zoutoplossing en gedroogd boven natriumsul-
30 faat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een
bleekgeel residu. Het residu werd vervolgens 2 uur geroerd
in diëthylether, gefiltreerd en gedroogd ter verschaffing
van de titelverbinding in de vorm van een bleekgele vaste
stof in een opbrengst van 51%, 1,7 g.

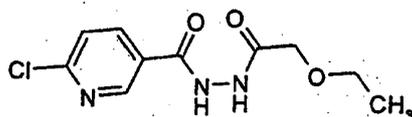
35 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,46 (s, 3H), 3,62 (m, 2H),
3,78 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H),
8,82 (d, 1H) 9,28 (br s, 1H), 9,83 (br s, 1H). MS APCI+

m/z 288 [MH]⁺

Bereiding 37

6-Chloor-nicotinezuur-N'-(2-ethoxy-acetyl)-hydrazide

5



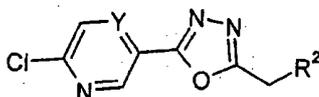
(2-Ethoxy)-acetylchloride [(1,72 g, 13,99 mmol),
10 Tetr. Lett., 35, (39), 7269; 1994] werd toegevoegd aan
een ijskoude oplossing van 6-chloornicotinezuur-hydrazide
(2 g, 11,66 mmol) en N-methylmorpholine (1,92 ml, 17,49
mmol) in dichloormethaan (60 ml) en het mengsel werd 18
uur geroerd bij kamertemperatuur. Het mengsel werd vervol-
15 gens gewassen met citroenzuur, natriumhydrogeencarbonaat-
oplossing en zoutoplossing en het oplosmiddel werd onder
verminderde druk ingedampt ter verschaffing van enig ti-
telproduct in de vorm van een witte vaste stof, 880 mg. De
gecombineerde waterige wasvloeistoffen werden geëxtraheerd
20 met ethylacetaat (x 2) en de gecombineerde organische op-
lossingen werden gedroogd boven natriumsulfaat en onder
vacuüm ingedampt ter verschaffing van een verdere op-
brengst aan titelverbinding in de vorm van een bleekgele
vaste stof, 1,6 g (totale opbrengst 83%).

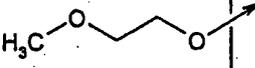
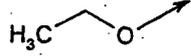
25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 3,55 (q, 2H),
4,06 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H)
8,99 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H). MS APCI+ m/z 258/260
[MH]⁺

Bereidingen 38 tot 42

30 De volgende verbindingen, van de onderstaande algeme-
ne formule, werden bereid door de methode van Bereiding 13
onder toepassing van het geëigende hydrazide (Bereidingen
33-37) en fosforoxychloride.

35

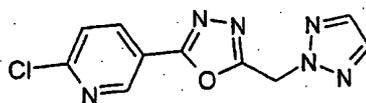


nr	R ²	Y	Gegevens	Opbr.
38	Cl	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 4,80 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 9,08 (d, 1H). MS APCI+ m/z 230/232 [MH] ⁺	55%
39	Cl	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 4,83 (s, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). MS APCI+ m/z 231/233 [MH] ⁺	38%
40	H	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,66 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,02 (s, 1H). Microanalyse: C ₈ H ₆ ClN ₃ O.0,25H ₂ O vereist: C 48,02; H 3,27; N 21,00; gevonden C 47,89; H 3,23, N 20,95.	77%
41		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,39 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,78-3,80 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H). MS APCI+ m/z 270/272 [MH] ⁺	68%
42		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,28 (t, 3H), 3,69 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H). MS ES+ m/z 262 [MNa] ⁺	75%

Bereiding 42 werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met pentaan/ethylacetaat, 100:0 tot 90:10.

5 **Bereiding 43**

2-Chloor-5-(5-[1,2,3]triazool-2-ylmethyl-[1,3,4]-oxadiazool-2-yl)-pyridine



10

1027084-

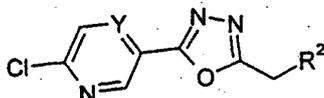
1H-1,2,3-Triazool (264 mg, 3,85 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van de chloorverbinding van Bereiding 38 (800 mg, 3,5 mmol) en kaliumcarbonaat (1,4 g, 7 mmol) in N,N-dimethylformamide (15 ml) en het mengsel werd 18 uur
 5 geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd vervolgens verdeeld tussen ethylacetaat en water en de organische laag werd afgescheiden, gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een
 10 gele vaste stof in een opbrengst van 71%, 650 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,08 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,80 (s, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H). MS APCI+ m/z 263 [MH]⁺

Bereidingen 44 tot 45

15 De volgende verbindingen, van de onderstaande algemene formule, werden bereid uit het product van de Bereidingen 38 en 39 onder toepassing van de methode van Bereiding 43.

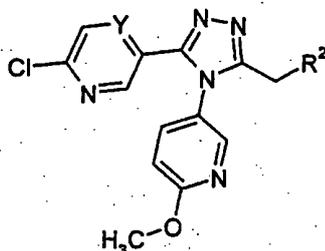
20



nr	R ²	Y	Gegevens	Opbr.
44		N	MS APCI+ m/z 264 [MH] ⁺	40%
45		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,34 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H) MS APCI+ m/z 239/241 [MH] ⁺	82%

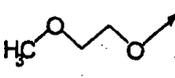
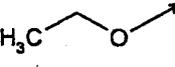
Bereidingen 46 tot 52

25 De volgende verbindingen, van de onderstaande formule, werden bereid door de methode van Bereiding 18 onder toepassing van het geëigende oxadiazool (Bereidingen 14 en 40-45) en 5-amino-2-methoxypyridine.



5

nr	R ²	Y	Gegevens	Opbr.
46		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,97 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,30 (d, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	25%
47		N	MS APCI+ m/z 370 [MH] ⁺	29%
48		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,25 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,34 (d, 1H) MS APCI+ m/z 345/347 [MH] ⁺	36%
49	OCH ₃	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,35 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,35 (m, 1H) MS APCI+ m/z 332 [MH] ⁺	50%
50	H	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (d, 1H) MS APCI+ m/z 302/304 [MH] ⁺	33%

51		CH	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,33 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). MS APCI^+ m/z 376/378 $[\text{MH}]^+$	62%
52		CH	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,14 (t, 3H), 3,50 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,36 (d, 1H). MS APCI^+ m/z 346 $[\text{MH}]^+$	

Bereiding 46 werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met ethylacetaat/pentaaan, 25:75 tot 50:50 tot 75:25.

5 Bereiding 48 werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak, 99:1:0,1 tot 97:3:0,1, gevolgd door trituratie met diëthylether.

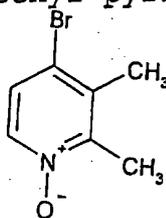
10 Bereiding 49 werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met ethylacetaat/pentaaan, 10:90 tot 100:0, gevolgd door trituratie met diëthylether.

Bereiding 50 werd gezuiverd door herkristallisatie uit ethylacetaat.

15 Bereiding 51 werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak, 100:0:0 tot 99:1:0,1.

Bereiding 53

4-Broom-2,3-dimethyl-pyridine-1-oxide



20

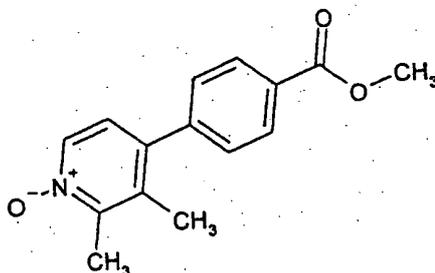
1027084 -

Een mengsel van 2,3-dimethyl-4-nitropyridine-N-oxide (5 g, 29,7 mmol) en waterstofbromide (30 gew.% in azijnzuur, 100 ml) werd 48 uur verwarmd op 100°C. Het mengsel werd vervolgens gefiltreerd, waarbij werd doorgespoeld met
5 2M natriumhydroxide en het filtraat werd geëxtraheerd met dichloormethaan (x 3). De gecombineerde organische oplossingen werden gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd
10 gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met ethylacetaat/pentaaan, 50:50, ter verschaffing van het titelproduct in de vorm van een bleekgele vaste stof.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,44 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 8,01 (d, 1H). MS APCI+ m/z 202/204 [MH]⁺

15 **Bereiding 54**

4-(2,3-Dimethyl-1-oxy-pyridine-4-yl)-benzoëzuur-methylester



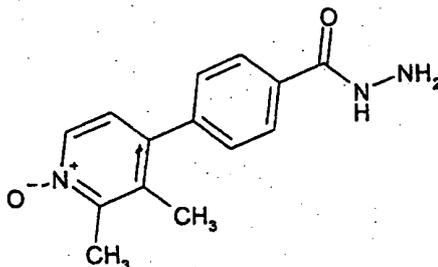
25 Een mengsel van het product van Bereiding 53 (765 mg, 3,78 mmol), 4-methoxycarbonylfenylboronzuur (750 mg, 4,16 mmol), cesiumcarbonaat (3,7 g, 11,34 mmol) en het product van Bereiding 3 (50 mg, kat.) in 1,4-dioxan (20 ml) werd 3
30 uur verwarmd op 110°C. Het mengsel werd vervolgens verdeeld tussen ethylacetaat en water en de waterige laag werd afgescheiden en geëxtraheerd door dichloormethaan (x 3). De gecombineerde organische oplossingen werden gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een donkergele vaste
35 stof. Deze vaste stof werd getritureerd met diëthylether ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een bleekbruine vaste stof in een opbrengst van 87%.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,24 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 8,22 (d, 1H). MS APCI+ m/z 258 [MH] $^+$

Bereiding 55

5 4-(2,3-Dimethyl-1-oxy-pyridine-4-yl)-benzoëzuur-hydraside

10



Een mengsel van het product van Bereiding 54 (850 mg, 15 3,3 mmol) en hydrazine-monohydraat (482 μl , 9,9 mmol) in methanol (15 ml) werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd. Een verdere hoeveelheid hydrazine-monohydraat (482 μl , 9,9 mmol) werd vervolgens aan het reactiemengsel toegevoegd en het verwarmen wordt 18 uur voortgezet. Het mengsel werd 20 vervolgens gefiltreerd door Celite[®], waarbij werd doorgespoeld met methanol en het filtraat werd onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een witte vaste stof. De vaste stof werd gesuspendeerd in ethylacetaat, afgefiltreerd, gewassen met diëthylether ($\times 2$) en onder vacuüm gedroogd 25 ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 94%, 800 mg.

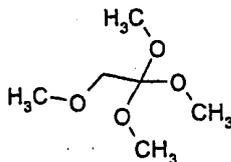
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,18 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,58 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 9,85 (s, 1H). MS APCI+ m/z 258 [MH] $^+$

30

Bereiding 56

1,1,1,2-Tetramethoxy-ethaan

35



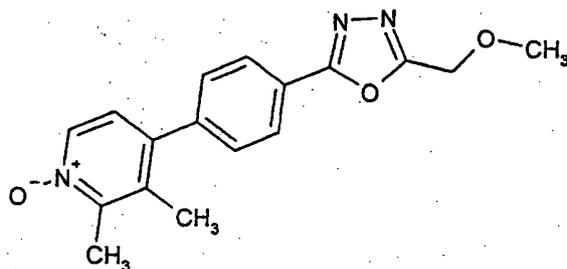
Methoxyacetonitrile (50,0 g, 704 mmol) werd opgelost

in een mengsel van methanol (34 ml) en diëthylether (210 ml) en het mengsel werd gekoeld tot 0°C. Waterstofchloridegas werd 20 min door de oplossing geborreld en het reactiemengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Waterstofchloridegas werd vervolgens een tweede keer door het mengsel geborreld en men liet het 18 uur staan bij kamertemperatuur. Het mengsel werd gefiltreerd en de resulterende witte vaste stof werd gewassen met diëthylether, opgelost in methanol (340 ml) en 90 min geroerd. De oplossing werd vervolgens verdund met ether (370 ml), 6 uur onder terugvloeiing verwarmd en vervolgens liet men deze 18 uur staan bij kamertemperatuur. Additionele ether (200 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd afgefiltreerd. Het filtraat werd gewassen met 10% ige natriumcarbonaatoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van het titelproduct, 34,5 g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,29 (s, 9H), 3,39 (s, 3H), 3,50 (s, 2H)

Bereiding 57

4-[4-(5-Methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-fenyl]-2,3-dimethyl-pyridine-1-oxide



p-Tolueensulfonzuur (20 mg, kat.) werd toegevoegd aan een mengsel van de producten van de Bereidingen 55 (400 mg, 1,56 mmol) en 56 (470 mg, 3,12 mmol) in methanol (8 ml) en het mengsel werd 10 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd vervolgens behandeld met natriumhydrogeencarbonaatoplossing en het waterige mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat ($\times 3$). De gecombineerde organische oplossingen werden gewassen met zoutoplossing,

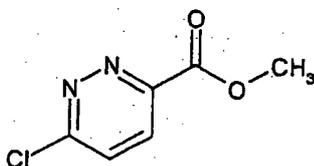
gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van het titelproduct in de vorm van een gele olie in een opbrengst van 25%, 122 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (s, 3H), 2,62 (s, 3H),
5 3,52 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,41 (d, 2H),
8,16 (d, 2H), 8,25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 312 [MH]⁺

Bereiding 58

6-Chloor-pyridazine-3-carbonzuur-methylester

10



15

Oxalylchloride (1,14 ml, 13,09 mmol), werd druppels-
gewijs toegevoegd aan een ijskoude suspensie van 6-chloor-
pyridazine-3-carbonzuur [(1,9 g, 11,9 mmol), J. Het. Chem.
29 (6), 1583-92; 1992] in een mengsel van dichloormethaan
(50 ml) en N,N-dimethylformamide (1 druppel) en het meng-
20 sel werd 1 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactie-
mengsel werd vervolgens onder verminderde druk ingedampt
en het residu werd verdund met dichloormethaan (30 ml) en
gekoeld tot 0°C. Methanol (485 µl, 11,9 mmol) werd toege-
voegd en het mengsel werd 1 uur geroerd bij 0°C. Natrium-
25 hydrogeencarbonaatoplossing werd vervolgens aan het reac-
tiemengsel toegevoegd en de waterige laag werd afgeschei-
den en geëxtraheerd met dichloormethaan (× 2). De gecombi-
neerde organische oplossingen werden gewassen met zout-
oplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm
30 ingedampt ter verschaffing van de titelverbinding in de
vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 65%,
1,33 g.

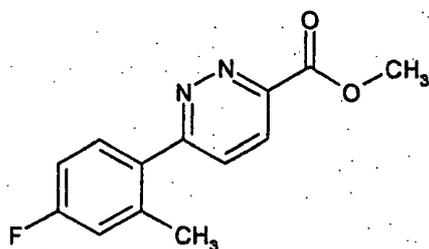
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,09 (s, 3H), 7,67 (d, 1H),
8,16 (d, 1H). MS APCI+ m/z 173 [MH]⁺

35

Bereiding 59

6-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyridazine-3-carbonzuur-
methylester

5



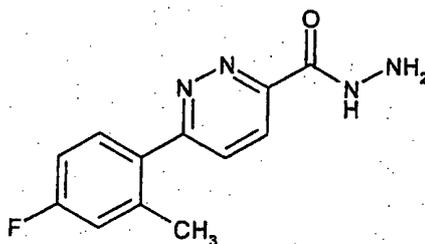
De titelverbinding werd bereid uit het product van
Bereiding 58 en 4-fluor-2-methylfenylboronzuur, onder toe-
10 passing van de methode van Bereiding 54. Zuivering van het
ruwe product door kolomchromatografie op silicagel, onder
elueren met pentaan/ethylacetaat/methanol, 75:25:1 tot
50:50:1 verschaftte het gewenste product in de vorm van een
beige vaste stof in een opbrengst van 16%.

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,44 (s, 3H), 4,11 (s, 3H),
7,06 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,26 (d, 1H).
MS APCI+ m/z 247 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 60

20 6-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyridazine-3-carbonzuur-
hydrazide

25



Hydrazine-monohydraat (69 μl , 1,42 mmol) werd toege-
30 voegd aan een suspensie van het product van Bereiding 59
(290 mg, 1,18 mmol) in methanol (5 ml) en het mengsel werd
18 uur geroerd bij kamertemperatuur. De resulterende neer-
slag werd afgefiltreerd en gedroogd ter verschaffing van
de titelverbinding in de vorm van een perzikkleurige vaste
35 stof in een opbrengst van 83%, 240 mg.

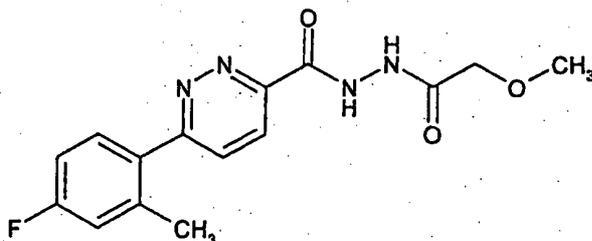
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,42 (s, 3H), 4,18 (br s,
2H), 7,06 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,33 (d,

1H), 9,18 (br s, 1H). MS APCI+ m/z 247 [MH]⁺

Bereiding 61

6-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyridazine-3-carbonzuur-
N'-(2-methoxy-acetyl)-hydrazide

5



10

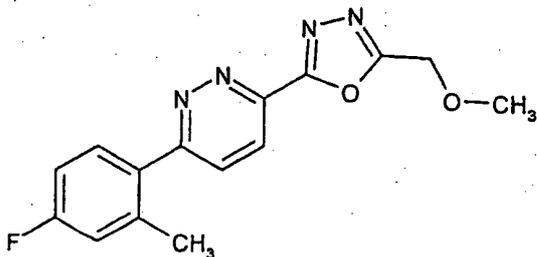
De titelverbinding werd bereid uit het product van
Bereiding 60 en methoxyacetylchloride, onder toepassing
15 van de methode van Bereiding 8, in de vorm van een beige
schuim in een opbrengst van 95%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,43 (s, 3H), 3,52 (s, 3H),
4,14 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,76 (d, 1H),
8,33 (d, 1H), 8,80 (br s, 1H), 10,06 (br s, 1H). MS APCI+
20 m/z 319 [MH]⁺

Bereiding 62

3-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-6-(5-methoxymethyl[1,3,4]-
oxadiazool-2-yl)pyridazine

25



30

De titelverbinding werd bereid uit het product van
Bereiding 61 en fosforoxychloride, onder toepassing van de
methode van Bereiding 13. Het ruwe product werd gezuiverd
35 door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met
dichloormethaan/methanol, 99:1 tot 98:2, ter verschaffing
van de gewenste verbinding in de vorm van een beige vaste

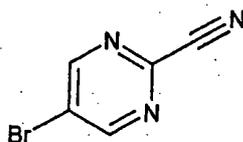
stof in een opbrengst van 15%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,43 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,43 (d, 1H). MS APCI+ m/z 301 $[\text{MH}]^+$

5 **Bereiding 63**

5-Broom-pyrimidine-2-carbonitrile

10



15

20

25

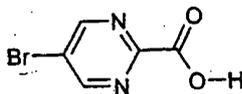
Een oplossing van 5-broom-2-chloorpyrimidine (10 g, 51,8 mmol) in dimethylsulfoxide (26 ml) werd toegevoegd aan een mengsel van natriumcyanide (2,59 g, 51,8 mmol) en triëthyleendiamine (1,2 g, 10,4 mmol) in dimethylsulfoxide (14 ml) en water (28 ml). Het resulterende mengsel werd 18 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het mengsel werd vervolgens verdund met water (130 ml) en geëxtraheerd met diëthylether (3 x 150 ml). De gecombineerde organische oplossingen werden gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een bleekgele vaste stof. Herkristallisatie van de vaste stof uit heet dichloormethaan verschafte het titelproduct in een opbrengst van 99%, 9,4 g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,84 (s, 2H).

Bereiding 64

5-Broom-pyrimidine-2-carbonzuur

30



35

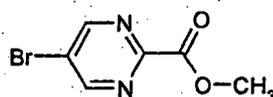
Een mengsel van natriumhydroxide (4,88 g, 120 mmol) en het product van Bereiding 63 (7,5 g, 40,8 mmol) in water (122 ml) werd 1 uur verwarmd op 60°C. Het mengsel werd vervolgens aangezuurd met 1 M zoutzuur, geëxtraheerd met ethylacetaat en dichloormethaan en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van wat titelverbinding in de vorm van

een witte vaste stof, 300 mg. De waterige oplossing werd ook onder verminderde druk ingedampt en het residu werd geëxtraheerd in dichloormethaan/methanol, 90:10. Het neerslag werd afgefiltreerd en het filtraat werd onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van verdere titelverbinding in de vorm van een witte vaste stof, 5,5 g.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ : 9,10 (s, 2H), 13,8 (br s, 1H). MS APCI+ m/z 203 [MH] $^+$

Bereiding 65

5-Broom-pyrimidine-2-carbonzuur-methylester



15

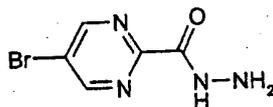
Rokend zoutzuur werd geleid door een ijsgekoelde oplossing van het product van Bereiding 64 (5,5 g, 27 mmol) in methanol (50 ml) tot verzadiging. Het reactiemengsel werd verwarmd tot kamertemperatuur en werd 18 uur geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens onder verminderde druk ingedampt en het residu werd opgelost in dichloormethaan, gewassen met water en natriumhydrogeencarbonaatoplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een gele vaste stof in een opbrengst van 57%, 3,5 g.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,05 (s, 3H), 9,00 (s, 2H). MS APCI+ m/z 218 [MH] $^+$

Bereiding 66

5-Broom-pyrimidine-2-carbonzuur-hydrazide

30



35

De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 65 en hydrazine-monohydraat, onder toepassing

van de methode van Bereiding 6, in de vorm van een gele vaste stof in kwantitatieve opbrengst.

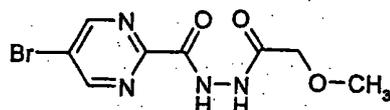
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,20 (s, 2H), 8,90 (m, 3H).

MS APCI+ m/z 217 $[\text{MH}]^+$

5 **Bereiding 67**

5-Broom-pyrimidine-2-carbonzuur-N'-(2-methoxy-ace-
tyl)-hydrazide

10



15

De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 66 en methoxyacetylchloride, onder toepassing van de methode van Bereiding 8, in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 45%.

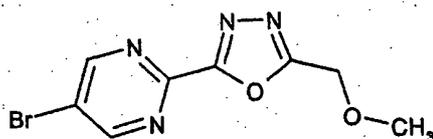
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ : 3,32 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 9,20 (s, 2H), 10,02 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). MS APCI+ m/z 290 $[\text{MH}]^+$

20

Bereiding 68

5-Broom-2-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-
pyrimidine

25



30

De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 67, onder toepassing van de methode van Bereiding 13. Het ruwe product werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol, 99,5:0,5 tot 99:1, ter verschaffing van de gewenste verbinding in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 45%.

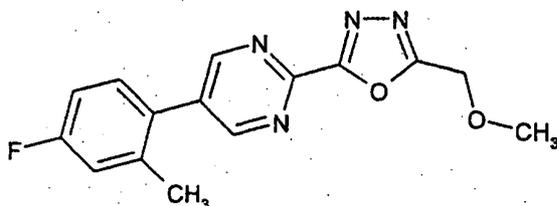
35

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,52 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 9,02 (s, 2H). MS APCI+ m/z 271 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 69

5- (4-Fluor-2-methyl-fenyl) -2- (5-methoxymethyl [1,3,4]-oxadiazool-2-yl)pyrimidine

5



10

Een oplossing van natriumcarbonaat (295 mg, 2,78 mmol) in water (3 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van het product van Bereiding 68 (376 mg, 1,39 mmol), 4-fluor-2-methylfenylboronzuur (320 mg, 2,08 mmol) en palladiumtrifenyfosfine (48 mg, kat.) in 1,2-dimethoxyethaan (3 ml) en het mengsel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens onder verminderde druk ingedampt en het residu werd verdeeld tussen water en ethylacetaat. Het resulterende neerslag werd afgefilterd, onder doorspoelen met water, ethylacetaat en diëthylether en gedroogd ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een beige vaste stof in een opbrengst van 59%, 332 mg.

15

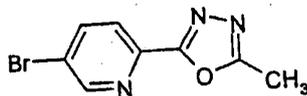
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,33 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 7,09 (m, 2H) 7,25 (m, 1H), 8,90 (s, 2H). MS APCI+ m/z 301 [MH]⁺

25

Bereiding 70

5-Broom-2- (5-methyl- [1,3,4]oxadiazool-2-yl) -pyridine

30



De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 6 en N,N-dimethylacetamide-dimethylacetaal, onder toepassing van de methode van Bereiding 4, in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 47%.

35

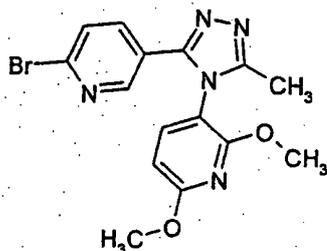
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,65 (s, 3H), 8,01 (m, 1H),

8,12 (m, 1H), 8,80 (m, 1H). MS APCI+ m/z 240/242 [MH]⁺

Bereiding 71

3-[3-(5-Broom-pyridine-2-yl)-5-methyl-[1,2,4]-triazool-4-yl]-2,6-dimethoxy-pyridine

5



10

3-Amino-2,6-dimethoxypyridine-monohydrochloride (2 g, 13 mmol) werd verdeeld tussen natriumcarbonaatoplossing en ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van de vrije base. De base werd vervolgens opgelost in xyleen (30 ml) en het product van Bereiding 70 (1,8 g, 7,5 mmol) en p-tolueen-sulfonzuur (50 mg, kat.) werden toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 18 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol 100:0 tot 98:2, ter verschaffing van het titelproduct in de vorm van een purperen vaste stof in een opbrengst van 23%, 628 mg.

25

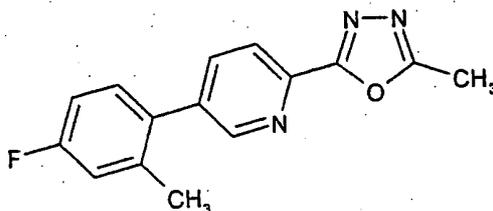
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,49 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,37 (d, 1H). MS APCI+ m/z 377 [MH]⁺

Bereiding 72

30

5-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-2-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyridine

35

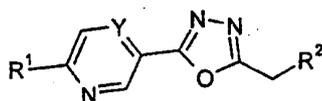


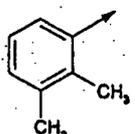
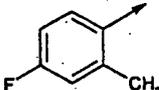
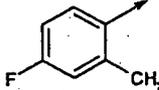
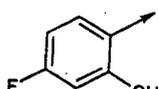
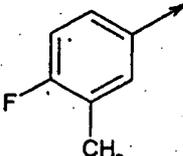
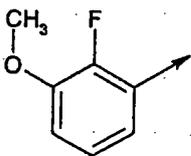
Een mengsel van het product van Bereiding 40 (545 mg, 2,79 mmol), 4-fluor-2-methylfenylboronzuur (643 mg, 4,18 mmol), cesiumcarbonaat (2,7 g, 8,29 mmol) en het product van Bereiding 3 (10 mg, kat.) in 1,4-dioxan (25 ml) werd 4 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd door Celite® en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een bleekgele vaste stof in kwantitatieve opbrengst.

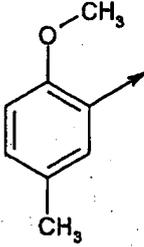
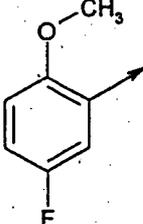
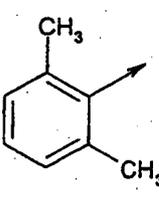
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,40 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,29 (d, 1H). MS APCI+ m/z 270 [MH]⁺

Bereidingen 73 tot 81

De volgende verbindingen van de onderstaande algemene formule werden bereid in kwantitatieve opbrengst, door de methode van Bereiding 72, onder toepassing van het geëigende oxadiazool (Bereidingen 14-16) en boronzuur. Het voortschrijden van de reacties werd gevolgd door dlc-analyse en de mengsels werden onder terugvloeiing verwarmd tot alle uitgangsmaterialen waren verbruikt.



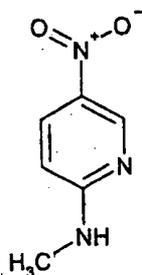
nr	R ¹	R ²	Y	Gegevens
73		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,29 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,217,34 (m, 3H), 8,81 (d, 1H), 9,51 (d, 1H). MS ES+ m/z 289 [MNa] ⁺
74		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,46 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,49 (d, 1H). MS ES+ m/z 293 [MNa] ⁺
75		OCH ₃	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,41 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,947,04 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,35 (dd, 1H). MS APCI+ m/z 300 [MH] ⁺
76		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,46 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,51 (d, 1H). MS APCI+ m/z 301 [MH] ⁺
77		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,40 (d, 3H), 3,52 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,23-7,30 (m, 3H), 9,06 (s, 1H), 9,40 (s, 1H) MS ES+ m/z 433 [MCs] ⁺
78		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,78 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 7,01-7,18 (m, 2H), 7,54-7,72 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,57 (s, 1H) MS ES+ m/z 449 [MCs] ⁺

79		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,37 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 9,35 (d, 1H), 9,49 (d, 1H). MS ES+ m/z 445 [MCs] ⁺
80		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,52 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 9,41 (d, 1H), 9,50 (d, 1H). MS ES+ m/z 461 [MCs] ⁺
81		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,39 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,03-7,41 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 9,52 (d, 1H). MS ES+ m/z 429 [MCs] ⁺

Bereiding 82

Methyl-(5-nitro-pyridine-2-yl)-amine

5



10

Methylaminegas werd geborreld door een geroerde oplossing van 2-chloor-5-nitropyridine (4 g, 25,2 mmol) in dichloormethaan (60 ml), bij kamertemperatuur, tot verzaadiging was opgetreden. Het resulterende gele neerslag werd

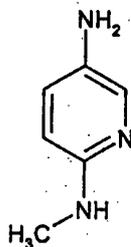
15 vervolgens afgefiltreerd, gewassen met dichloormethaan en gedroogd onder vacuüm ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een gele vaste stof in een opbrengst van 80%, 3,07 g.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,05 (d, 3H), 5,41 (bs, 1H), 6,37 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 9,03 (d, 1H). MS APCI+ m/z 154 [MH]⁺

20

Bereiding 83

N*2*-Methyl-pyridine-2,5-diamine



10

Het product van Bereiding 82 (3,0 g, 19,5 mmol) en 10% Pd/C (300 mg, kat.) werden 18 uur geroerd in ethanol (150 ml) onder 60 psi waterstofgas. Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd door Celite® en het filtraat werd onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van het titelproduct in een opbrengst van 17%, 400 mg.

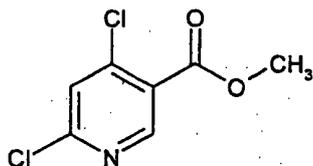
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,85 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H).
MS APCI+ m/z 269 [MNa]⁺

20

Bereiding 84

4,6-Dichloor-nicotinezuur-methylester

25



3-Pyridinecarbonzuur [(27 g, 160 mmol), J. Het. Chem, 20, 1363; 1983] werd in porties toegevoegd aan fosforoxychloride (180 ml) en het mengsel werd 7 uur onder terugvloeiing verwarmd en 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd vervolgens onder vacuüm ingedampt tot een laag volume en het residu werd afgeschikt met water. Het waterige mengsel werd geneutraliseerd met natriumhydrogeencarbonaatoplossing en geëxtraheerd met chloroform (3 x 150 ml). De gecombineerde organische oplossingen werden gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van de titel-

verbinding in de vorm van een rode olie in een opbrengst van 83%, 27,2 g.

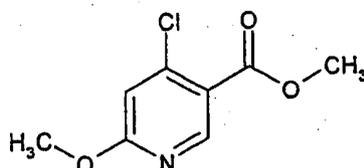
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,96 (s, 3H), 7,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). MS APCI+ m/z 206 $[\text{MH}]^+$

5 **Bereidingen 85 en 86**

Natriummethoxide (0,5 M in methanol, 48,6 ml, 24,3 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een ijskoude oplossing van het product van Bereiding 84 (5,0 g, 24,3 mmol) in methanol (20 ml). Men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur en roerde het 2 uur. Het oplosmiddel werd vervolgens onder verminderde druk verdampt en het residu werd verdeeld tussen water (50 ml) en chloroform (50 ml). De lagen werden gescheiden en de waterige laag werd geëxtraheerd met chloroform (2 x 75 ml). De gecombineerde organische oplossingen werden vervolgens gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een oranje olie. De olie werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan (100%) ter verschaffing van het product van Bereiding 85 in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 7,6%, 370 mg. Verder elueren met dichloormethaan isoleerde vervolgens het product van Bereiding 86 in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 27%, 1,32 g.

25 **Bereiding 85**

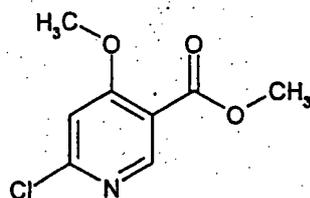
4-Chloor-6-methoxy-nicotinezuur-methylester



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,90 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS APCI+ m/z 202 $[\text{MH}]^+$

35 **Bereiding 86**

6-Chloor-4-methoxy-nicotinezuur-methylester



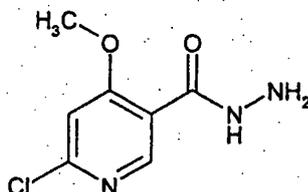
5

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,87 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H). MS APCI+ m/z 202 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 87

6-Chloor-4-methoxy-nicotinezuur-hydrazide

10



15

Hydrazine-monohydraat (690 μl , 14,2 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van het product van Bereiding 86 (2,7 g, 13,4 mmol) in methanol (35 ml), gekoeld tot -5°C en het mengsel werd 3 uur geroerd. Het mengsel werd vervolgens verwarmd tot kamertemperatuur en werd 18 uur geroerd. Het resulterende neerslag werd afgefiltreerd en gedroogd ter verschaffing van wat titelverbinding in de vorm van een witte vaste stof, 990 mg. Dlc-analyse van het filtraat liet zien dat niet al het uitgangsmateriaal was verbruikt en dus werd extra hydrazine-monohydraat (267 μl , 5,51 mmol) toegevoegd en het reactiemengsel werd 24 uur geroerd. Het resulterende neerslag werd verzameld door filtratie en gedroogd ter verschaffing van een verdere opbrengst aan titelverbinding in de vorm van een gele vaste stof, 832 mg.

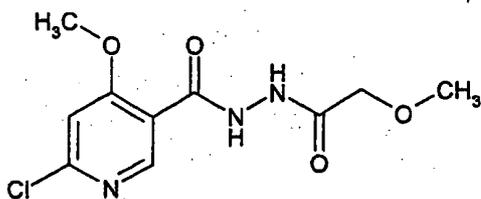
30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,92 (s, 3H), 4,55 (bd, 2H), 7,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,38 (m, 1H). MS APCI+ m/z 247 $[\text{MH}]^+$

Bereiding 88

6-Chloor-4-methoxy-nicotinezuur- N' -(2-methoxy-actyl)-hydrazide

35



5

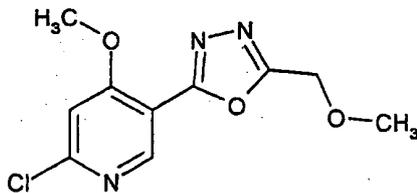
Methoxyacetylchloride (733 μ l, 8,02 mmol) werd toegevoegd aan een ijskoude suspensie van het product van Bereiding 87 (1,16 g, 5,73 mmol) in dichloormethaan (20 ml) en triëthylamine (1,2 ml, 8,61 mmol) en het mengsel werd 10 18 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd vervolgens gewassen met water en zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt ter verschaffing van een bleekgele gom. De gom werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met 15 dichloormethaan/methanol, 100:0:0 tot 95:5, ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een helder glas in een opbrengst van 31%, 480 mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,48 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 20 9,99 (d, 1H). MS APCI+ m/z 274/276 [MH] $^+$

Bereiding 89

2-Chloor-4-methoxy-5-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazool-2-yl)-pyridine

25



30

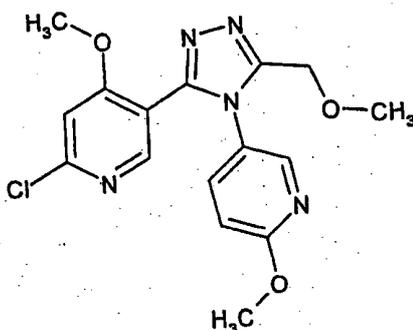
De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 88 en fosforoxychloride, onder toepassing van de werkwijze van Bereiding 13, in de vorm van een gele olie, in kwantitatieve opbrengst.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,49 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 35 4,73 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). MS APCI+ m/z 256 [MH] $^+$

Bereiding 90

2-Chloor-4-methoxy-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine

5



10

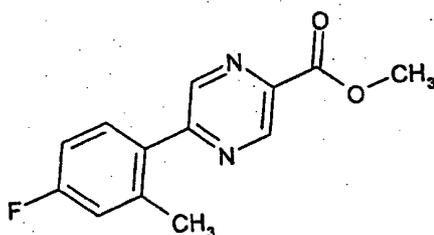
De titelverbinding werd bereid uit het product van
15 Bereiding 89 en 5-amino-2-methoxypyridine, onder toepas-
sing van de methode van Bereiding 18, in de vorm van een
bleekgeel schuim, in een opbrengst van 29%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,37 (s, 3H), 3,61 (s, 3H),
3,93 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H),
20 7,98 (d, 1H), 8,42 (s, 1H). MS APCI+ m/z 362 [MH]⁺

Bereiding 91

5-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyrazine-2-carbonzuur-
methylester

25



30 4-Fluor-2-methylfenylboronzuur (17,36 g, 112,7 mmol),
cesiumcarbonaat (70,8 g, 216,8 mmol) en het product van
Bereiding 3 (1,5 mg, 8,67 mmol) werden toegevoegd aan een
oplossing van 5-chloorpyrazine-2-methylcarboxylaat (15 g,
86,7 mmol) in 1,4-dioxan (2 l) en het mengsel werd 2 uur
35 onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd
vervolgens gefiltreerd en onder vacuüm ingedampt ter ver-
schaffing van de titelverbinding in een opbrengst van 99%,

21,33 g.

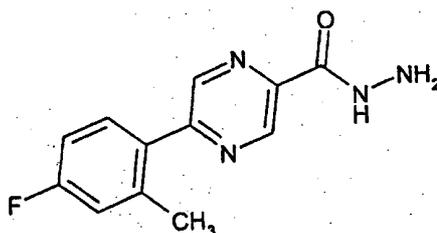
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,40 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,35 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 247 $[\text{MH}]^+$

5 **Bereiding 92**

5-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyrazine-2-carbonzuur-hydrazide

10



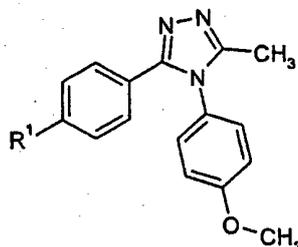
20

Een mengsel van het product van Bereiding 91 (42,5 g, 172,8 mmol) en hydrazine-monohydraat (9,46 ml, 207,3 mmol) in methanol (600 ml) werd 30 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur en het neerslag werd afgefiltreerd en onder vacuüm gedroogd ter verschaffing van de titelverbinding in een opbrengst van 75%, 7,10 g.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) δ : 2,35 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

25 **Voorbeelden 1-4**

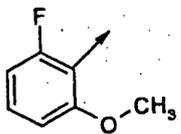
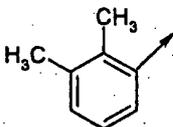
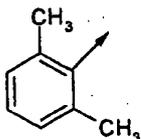
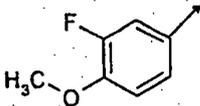
25



30

De broomverbinding van Bereiding 5 (100 mg, 0,29 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (10 mg, kat.), cesiumcarbonaat (440 mg, 1,35 mmol) en het geëigende boronzuur (0,73 mmol) werden gesuspenseerd in 1,4-dioxan (5 ml) en het reactiemengsel werd 90 min verwarmd tot 120°C. Extra 1,4-dioxan (4 ml) werd toegevoegd en het reactie-

mengsel werd nog 4 uur verwarmd tot 100°C. Het reactiemengsel werd onder vacuüm gefiltreerd, waarbij werd doorgespoeld met dichloormethaan. Het filtraat werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak 95:5:0,5 ter verschaffing van het gewenste product.

nr	R ¹	Gegevens	Opbr.
1		MS ES+ m/z 390 [MH] ⁺	9%
2		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,01 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,02 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 2H). MS APCI+ m/z 370 [MH] ⁺	10%
3		MS APCI+ m/z 370 [MH] ⁺	36%
4		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,31 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,02 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). MS APCI+ m/z 390 [MH] ⁺	52%

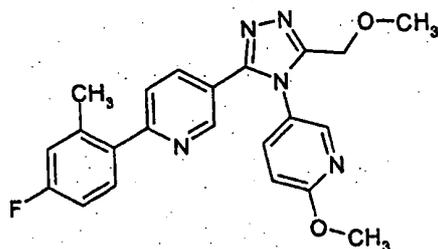
10

Voorbeeld 5

2-(4-Fluor-2-methylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine

1027084 -

5



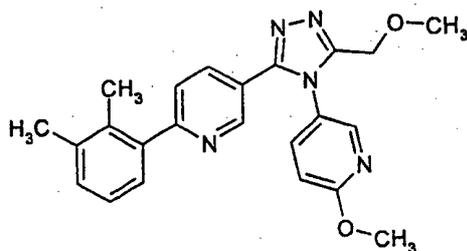
Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 18 onder toepassing van het product van Bereiding 10 19 en 5-amino-2-methoxypyridine. 140 mg, 15% opbrengst van het gewenste product werd geproduceerd.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8,00 (dd, 15 1H), 8,15 (d, 1H), 8,64 (d, 1H). Microanalyse: C₂₂H₂₀FN₅O₂ vereist: C 65,18, H 4,97, N 17,27; gevonden C 65,01, H 4,96, N 17,27. MS APCI+ m/z 406 [MH]⁺

Voorbeeld 6

2-(2,3-Dimethylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine 20

25

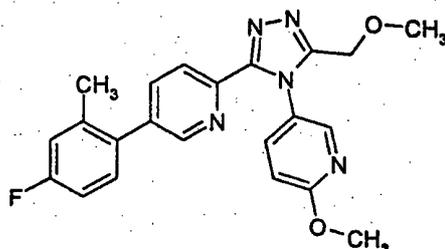


Het titelproduct werd bereid door de methode van Bereiding 18 onder toepassing van het product van Bereiding 30 20 en 5-amino-2-methoxypyridine. 325 mg, 36% van het gewenste product werd geproduceerd.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,21 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,99 (dd, 35 1H), 8,16 (d, 1H), 8,64 (d, 1H). Microanalyse: C₂₃H₂₃N₅O₂ · 0,1H₂O vereist; C 68,50, H 5,80, N 17,37; gevonden C 68,24, H 5,90, N 17,05. MS APCI+ m/z 402 [MH]⁺

Voorbeeld 7

5- (4-Fluor-2-methylfenyl) -2-(((5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)) -4H-[1,2,4] triazool-3-yl) -pyridine



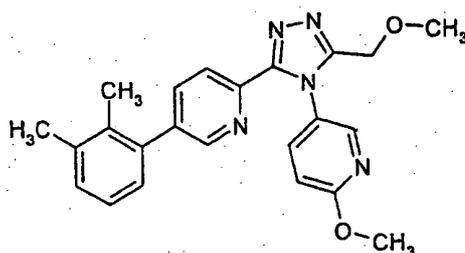
De broomverbinding van Bereiding 18 (250 mg, 0,66 mmol), 2-methyl-4-fluorfenylboronzuur (235 mg, 1,53 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (10 mg, kat.) en cesiumcarbonaat (1,00 g, 3,07 mmol) werden toegevoegd aan 1,4-dioxan (15 ml) en het reactiemengsel werd 4 uur verwarmd tot 110°C. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door Arbocel®, doorgespoeld met dichloormethaan en het filtraat werd onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol 100:0 tot 95:5 ter verschaffing van het titelproduct, 128 mg, 48% opbrengst, in de vorm van een bleekroze vaste stof.

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 2,21 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,32 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 406 [MH]⁺

Voorbeeld 8

5-(2,3-Dimethylfenyl)-2-[5-(methoxymethyl)-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine



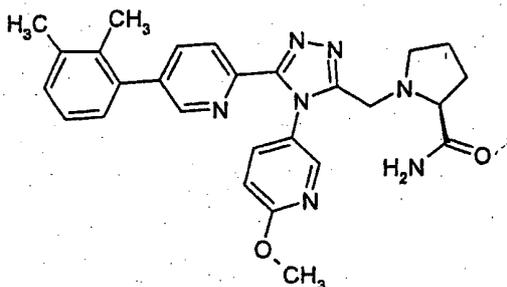
Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 7 onder toepassing van 2,3-dimethylfenylboronzuur. 132 mg, 49% opbrengst, van het gewenste product werd bereid in de vorm van een bleekroze vaste stof.

5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,07 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,28 (m, 1H). MS APCI+ m/z 402 [MH] $^+$

10 **Voorbeeld 9**

1-[5-[5-(2,3-Dimethylfenyl)-pyridine-2-yl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-ylmethyl]-pyrrolidine-(2S)-2-carbonzuuramide

15



20

De broomverbinding van Bereiding 27 (125 mg, 0,27 mmol), 2,3-dimethylfenylboronzuur (61 mg, 0,41 mmol) en
25 het palladiumcomplex van Bereiding 3 (10 mg) werden opgelost in 1,2-dimethoxyethaan (4 ml) en de oplossing werd behandeld met natriumcarbonaat (58 mg, 0,55 mmol). Het reactiemengsel werd 1 uur onder terugvloeiing verwarmd en vervolgens onder vacuüm ingedampt. Het residu werd opgenomen in ethylacetaat (25 ml) en gewassen met water (25 ml),
30 2M natriumhydroxideoplossing (25 ml) en zoutoplossing (25 ml). De oplossing werd gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak 100:0:0 tot 97:3:0,3 ter
35 verschaffing van het titelproduct, 95 mg, opbrengst 72%.

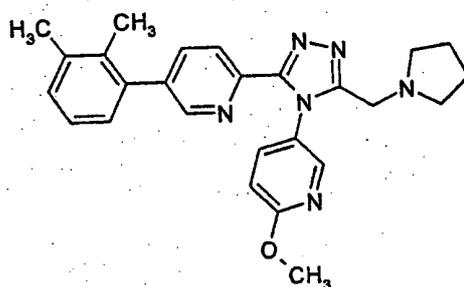
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,80 (m, 2H), 2,00 (m, 1H),

2,10 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 1H),
3,20 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 5,00 (s, 1H),
6,80 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (d, 1H),
7,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,80 (s 1H),
5 8,20 (m, 2H). MS ES+ m/z 484 [MH]⁺

Voorbeeld 10

5-(2,3-Dimethylfenyl)-2-(5-Pyrrolidine-1-ylmethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)pyridine

10



15

80 mg, 38% opbrengst, van het titelproduct werd be-
reid door de methode van Voorbeeld 9 onder toepassing van
de broomverbinding van Bereiding 28.

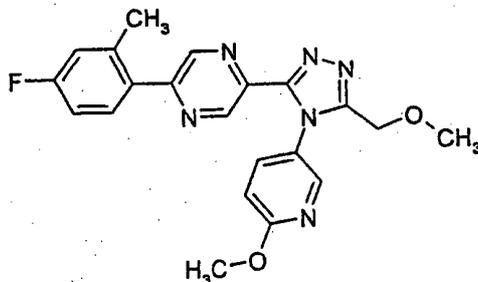
20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,80 (s, 4H), 2,10 (s, 3H),
2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 4H), 3,70 (s, 2H), 4,00 (s, 3H),
6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,70 (t, 2H),
8,10 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H). MS ES+ m/z 441
[MH]⁺

25

Voorbeeld 11

2-(4-Fluor-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-
methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine

30



35

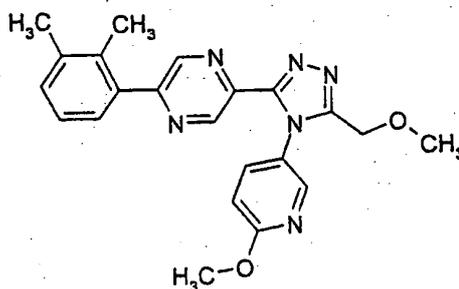
Het product van Bereiding 22 (450 mg, 1,50 mmol),
p-tolueensulfonzuur-monohydraat (30 mg) en 5-amino-2-me-

thoxypyridine (205 mg, 1,65 mmol) werden toegevoegd aan xyleen (8 ml) en het reactiemengsel werd 18 uur verwarmd tot 145°C. Het reactiemengsel werd onder vacuüm ingedampt en het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op
5 silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak 100:0:0 tot 99,5:0,5:0,05 tot 99:1:0,1 ter verschaffing van het titelproduct, 300 mg, 49% opbrengst, in de vorm van een groene vaste stof.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H),
10 3,99 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,48 (s, 1H). MS APCI+ m/z 407 [MH]⁺

Voorbeeld 12

2-(2,3-Dimethylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-me-
15 thoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine

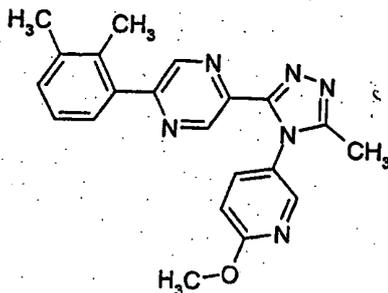


25 42 mg, 7% opbrengst van het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 11, onder toepassing van het product van Bereiding 21.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,23 (s, 3H), 2,34 (s, 3H),
3,36 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (m, 2H), 6,86 (d, 1H),
30 7,19 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,49 (d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH]⁺

Voorbeeld 13

2-(2,3-Dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-
35 5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine



5

Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 11 onder toepassing van het product van Bereiding 23. 14 mg, 3%, van het gewenste product werd geproduceerd in de vorm van een witte vaste stof.

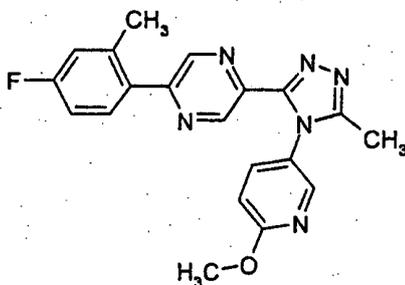
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,22 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 8,0 g (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,49 (s, 1H). MS APCI+ m/z 373 [MH] $^+$

15

Voorbeeld 14

2-(4-Fluor-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine

20



25

De chloorverbinding van Bereiding 30 (800 mg, 2,60 mmol), 4-fluor-2-methylfenylboronzuur (470 mg, 3,12 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (5 mg) en cesiumcarbonaat (2,50 g, 7,90 mmol) werden toegevoegd aan 1,4-dioxan (80 ml) en het reactiemengsel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd gefiltreerd door een filterbuis en vervolgens gefiltreerd door een kussen van silica onder elueren met dichloormethaan/methanol 96:4. Het filtraat werd onder vacuüm ingedampt en gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol 100:0 tot 95:5 ter verschaffing van

het titelproduct in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 66%, 646 mg.

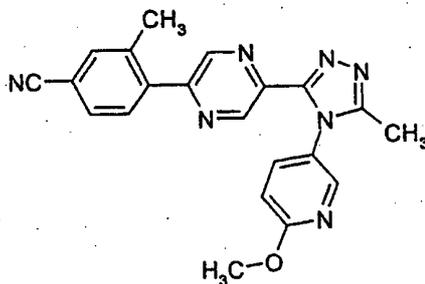
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 8,0 g (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,49 (d, 1H). MS APCI+ m/z 377 [MH]⁺

Alternatieve methode

Dimethylaceetamide-dimethylacetaal (28 ml, 192,1 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van het product van Bereiding 92 (31,5 g, 127,9 mmol) in ijsazijn (315 ml) en het mengsel werd 5 uur verwarmd op 60°C. 5-Amino-2-methoxy-pyridine (23,9 g, 192 mmol) werd toegevoegd en het mengsel werd nog 6 uur verwarmd op 100°C. Het mengsel werd vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur en onder verminderde druk ingedampt. Het residu werd opgenomen in dichloormethaan (750 ml) en gewassen met verzadigde natriumhydrogeencarbonaatoplossing (1 l). De organische oplossing werd gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Herkristallisatie van het residu uit hete aceton verschaftte vervolgens de titelverbinding in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 31%, 14,81 g.

Voorbeeld 15

2-(4-Cyaan-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine



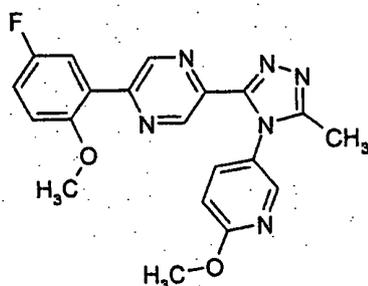
Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 14 onder toepassing van de chloorverbinding van Bereiding 30 (200 mg, 0,66 mmol) en het product van Bereiding 29 (240 mg, 0,99 mmol). 68 mg, 27% opbrengst, van het titelproduct werd bereid in de vorm van een witte vaste

stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,55 (d, 1H). Microanalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_0,1\text{H}_2\text{O}$ vereist: C 65,79, H 4,47, N 25,57; gevonden C 65,23, H 4,48, N 25,09. MS APCI+ m/z 384 [MH] $^+$

Voorbeeld 16

2-(5-Fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine

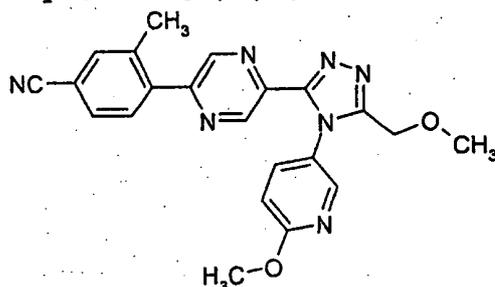


Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 14 onder toepassing van de chloorverbinding van Bereiding 30 (200 mg, 0,66 mmol) en 5-fluor-2-methoxyfenylboronzuur (168 mg, 0,99 mmol). 150 mg, 58% opbrengst, van het titelproduct werd bereid in de vorm van een roomkleurige vaste stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,37 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,46 (d, 1H).

Voorbeeld 17

2-(4-Cyaan-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine



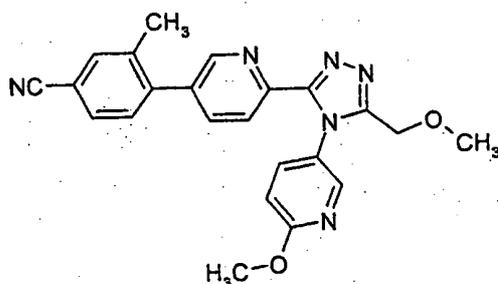
1027084 -

Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 14 onder toepassing van de chloorverbinding van Bereiding 31 (1,0 g, 3,0 mmol) en Bereiding 29 (1,02 g, 4,2 mmol). 814 mg, 66% opbrengst van het gewenste product werd bereid in de vorm van een bleekgele vaste stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,35 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,65-7,90 (m, 4H). MS APCI+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

Voorbeeld 18

5- (4-Cyaan-2-methylfenyl) -2- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1,2,4] triazool-3-yl] -pyridine



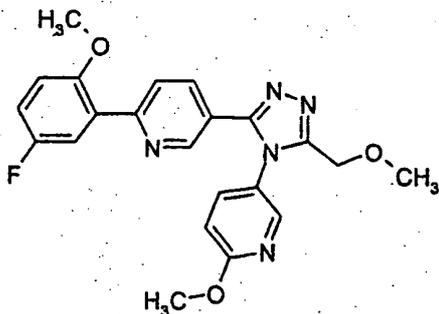
20

Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 7 onder toepassing van het product van Bereiding 29 (100 mg, 0,41 mmol) en de broomverbinding van Bereiding 18 (155 mg, 0,41 mmol). 67 mg, 39% opbrengst, van het gewenste product werd bereid in de vorm van een witte vaste stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,28 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,33 (1H, d). Microanalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ vereist; C 66,55, H 5,02, N 19,94; gevonden C 66,02, H 4,90, N 19,83. MS APCI+ m/z 413 $[\text{MH}]^+$

Voorbeeld 19

2- (5-Fluor-2-methoxyfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1,2,4] triazool-3-yl] -pyridine



5

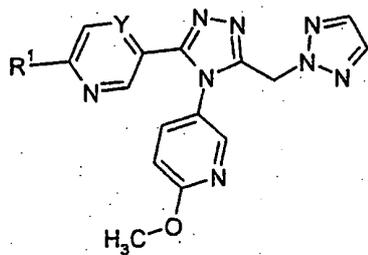
De titelverbinding werd bereid onder toepassing van
10 de methode van Voorbeeld 11, onder toepassing van de oxa-
diazoolverbinding van Bereiding 32 en 5-amino-2-methoxy-
pyridine, in de vorm van een bleekgroene vaste stof (325
mg, 30%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,36 (s, 3H), 3,84 (s, 3H),
15 3,98 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H),
7,06 (m, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,96-8,00 (m,
2H), 8,14 (d, 1H), 8,60 (d, 1H). MS APCI+ m/z 422 [MH]⁺

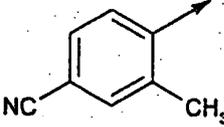
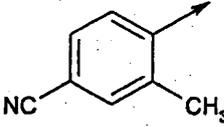
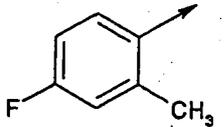
Voorbeelden 20-22

De volgende verbindingen, van de onderstaande algeme-
20 ne formule, werden bereid door de methode van de Voorbeel-
den 1-4 onder toepassing van de producten van de Bereiding-
en 46 of 47 en het geëigende boronzuur. De ruwe verbindingen
werden eerst gezuiverd door kolomchromatografie op
silicagel, onder elueren met ethylacetaat/methanol/0,88
25 ammoniak, 100:0:0 tot 99:1:0,1 tot 95:5:0,5, gevolgd door
zuivering door HPLC onder toepassing van een Phenomenex
Luna C18 systeem, onder elueren met water/acetonitrile/
trifluorazijnzuur (5:95:0,1)/acetonitrile, 95:5 tot 5:95.

30



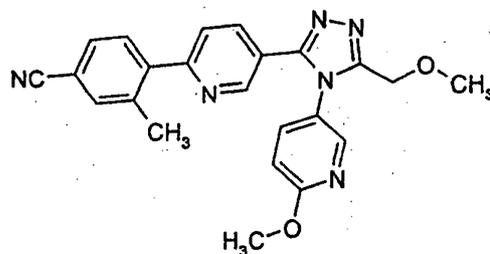
35

nr	R ¹	Y	Gegevens	Opbr
20		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,37 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,99 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH] ⁺	21%
21		N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,40 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54-7,67 (m, 4H), 7,95 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,58 (s, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH] ⁺	15%
22		CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,34 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,57 (s, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,60 (d, 1H). MS APCI+ m/z 443 [MH] ⁺	43%

Voorbeeld 23

4-{5-[5-(Methoxymethyl)-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine-2-yl}-3-methylbenzonitrile

5



10

De chloorverbinding van Bereiding 49 (170 mg, 0,87 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (5 mg, kat.), cesiumcarbonaat (847 mg, 2,61 mmol) en het product van

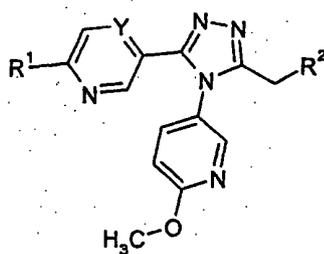
1027084

Bereiding 29 (317 mg, 1,31 mmol) werden gesuspendeerd in 1,4-dioxan (5 ml) en het reactiemengsel werd 2 uur verwarmd tot 110°C. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat en water en gefiltreerd door Celite®. De lagen van het filtraat werden gescheiden en de waterige oplossing werd opnieuw geëxtraheerd met ethylacetaat (x 2). De gecombineerde organische oplossingen werden vervolgens gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammonia 100:0:0 tot 97,5:2,5:0,25 ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een wit schuim in een opbrengst van 45%, 160 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 3H), 8,03 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H). MS APCI+ m/z 413 [MH]⁺

Voorbeelden 24 tot 28

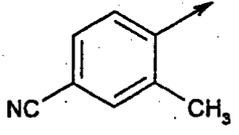
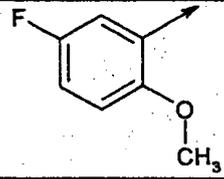
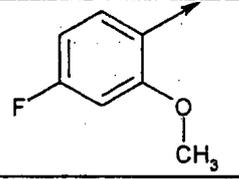
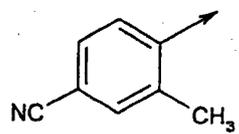
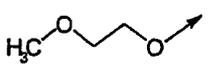
De volgende verbindingen, van de onderstaande algemene formule, werden bereid volgens de methode van Voorbeeld 23, onder toepassing van de geëigende triazoolverbindingen (Bereidingen 31 en 50-51) en boronzuren.

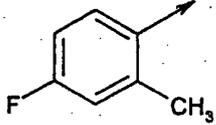
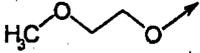


25

30

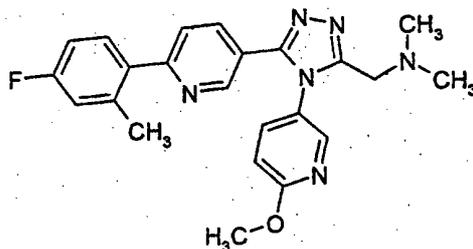
35

nr	R ¹	Y	R ²	Opbr.
24		CH	H	37%
<p>Gegevens: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,66 (d, 1H). Microanalyse: C₂₂H₁₈N₆O vereist; C 69,10, H 4,74, N 21,98; gevonden C 68,74, H 4,75, N 21,83. MS APCI+ m/z 383 [MH]⁺</p>				
25		CH	H	83%
<p>Gegevens: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,39 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,57 (d, 1H). MS APCI+ m/z 392 [MH]⁺</p>				
26		N	OCH ₃	35%
<p>Gegevens: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,35 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,44 (d, 1H). MS APCI+ m/z 423 [MH]⁺</p>				
27		CH		31%
<p>Gegevens: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,70 (d, 1H). Microanalyse: C₂₅H₂₄N₆O₃ 0,5H₂O vereist: C 64,50, H 5,41, N 18,05; gevonden C 64,71, H 5,33, N 17,94. MS APCI+ m/z 457 [MH]⁺</p>				

28		CH		90%
<p>Gegevens: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3, 400 MHz) δ: 2,35 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,64 (d, 1H). MS APCI+ m/z 450 [MH]⁺</p>				

Voorbeeld 29

[5-[6-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyridine-3-yl]-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-ylmethyl]-di-
5 methylamine



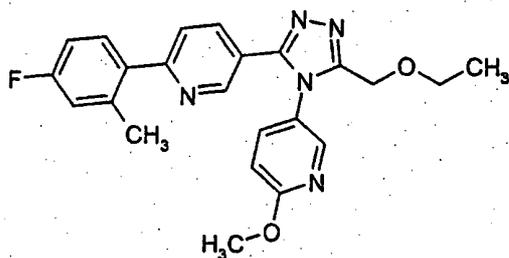
10

De titelverbinding werd bereid uit het product van
15 Bereiding 48 en 4-fluor-2-methylfenylboronzuur, onder toe-
passing van de methode van de Voorbeelden 1-4, in de vorm
van een wit schuim in een opbrengst van 70%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,25 (s, 6H), 2,34 (s, 3H),
3,47 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,93-7,00 (m,
20 2H), 7,38 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,16 (d,
1H), 8,63 (d, 1H). Microanalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ vereist;
C 65,31, H 5,60, N 19,87; gevonden C 65,19, H 5,63, N
19,58. MS APCI+ m/z 419 [MH]⁺

Voorbeeld 30

25 5-{3-(Ethoxymethyl)-5-[6-(4-fluor-2-methylfenyl)-
pyridine-3-yl]-4H-1,2,4-triazool-4-yl]-2-methoxypyridine



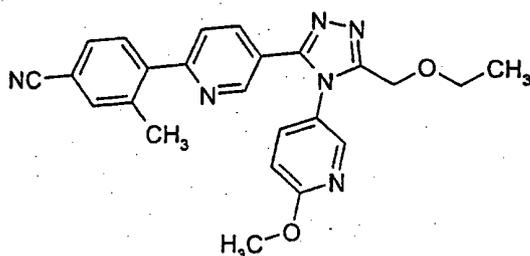
5

De chloorverbinding van Bereiding 52 (230 mg, 0,67 mmol), het palladiumcomplex van Bereiding 3 (10 mg, kat.), cesiumcarbonaat (648 mg, 2,01 mmol) en 4-fluor-2-methyl-
10 fenylboronzuur (143 mg, 0,94 mmol) werden gesuspenseerd in 1,4-dioxan (4 ml) en het reactiemengsel werd 2 uur verwarmd tot 110°C. Een verdere hoeveelheid van het product van Bereiding 3 (5 mg) werd toegevoegd en het verwarmen werd 3,5 uur voortgezet. Het mengsel werd vervolgens ver-
15 deeld tussen ethylacetaat en water en de organische laag werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd HPLC onder toepassing van een Phenomenex Luna C18 systeem, onder elueren met water/acetonitrile/trifluorazijnzuur (5:95:0,1)/
20 acetonitrile, 95:5 tot 5:95 ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een wit poeder in een opbrengst van 16%, 44 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,54 (q, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,88 (d, 1H),
25 6,93-7,00 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,65 (d, 1H). Microanalyse: C₂₃H₂₂FN₅O₂·0,5H₂O vereist: C 64,48, H 5,41, N 16,35; gevonden C 64,46, H 5,27, N 16,40. MS APCI+ m/z 420 [MH]⁺

Voorbeeld 31

30 4-{5-[5-(Ethoxymethyl)-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine-2-yl}-3-methylbenzonitrile



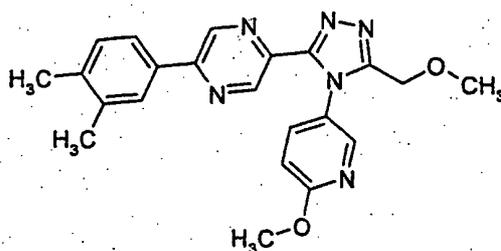
35

De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 52 en het product van Bereiding 29, onder toepassing van de methode van Voorbeeld 30, in de vorm van een beige vaste stof in een opbrengst van 15%.

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,16 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,02 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,70 (d, 1H). Microanalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ vereist: C 66,19, H 5,32, N 19,30; gevonden C 66,57,
10 H 5,17, N 19,53. MS ES+ m/z 427 [MH]⁺

Voorbeeld 32

2-(3,4-Dimethyl-fenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine



De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 31 en 3,4-dimethylbenzeenboronzuur, onder toepassing van de methode van Voorbeeld 30. De ruwe verbinding werd gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak, 96:4:0,4 gevolgd door 100% ethylacetaat ter verschaffing van de gewenste verbinding in de vorm van een beige vaste stof in een opbrengst van 68%.

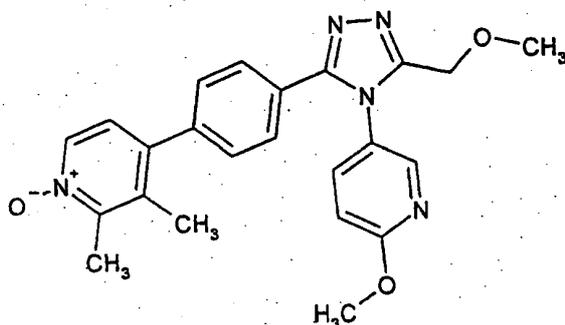
30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,42 (d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH]⁺

35 **Voorbeeld 33**

4-{4-[5-Methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-fenyl}-2,3-dimethyl-pyridine-1-oxide

1027084 -

5



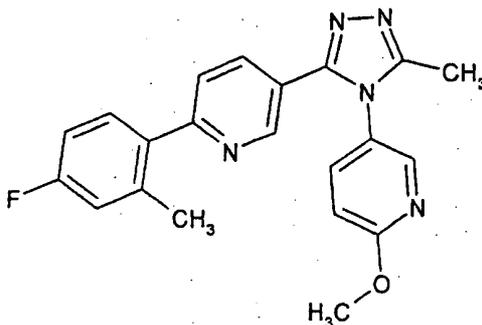
Een mengsel van het product van Bereiding 57 (230 mg,
10 0,74 mmol), 5-amino-2-methoxy pyridine (100 mg, 0,81 mmol)
en p-tolueensulfonzuur (30 mg, kat.) in xyleen (4 ml) werd
18 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd ver-
volgens aangezuurd met 1M zoutzuur en gewassen met ethyl-
acetaat en de organische laag werd weggegooid. De waterige
15 oplossing werd basisch gemaakt met 1M natriumhydroxide-
oplossing en geëxtraheerd met ethylacetaat ($\times 2$). De ge-
combineerde organische extracten werden gewassen met zout-
oplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm
ingedampt ter verschaffing van een bruine olie. Zuivering
20 van de olie door kolomchromatografie op silicagel, onder
elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak,
100:0:0 tot 98:2:0,1, verschaftte de titelverbinding in de
vorm van een beige schuim in een opbrengst van 24%, 74 mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,16 (s, 3H), 2,53 (s, 3H),
25 3,31 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,81 (d, 1H),
6,94 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 8,08 (d, 1H),
8,16 (d, 1H). MS APCI+ m/z 418 $[\text{MH}]^+$

Voorbeeld 34

2-(4-Fluor-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-
30 yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine

35



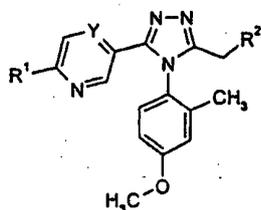
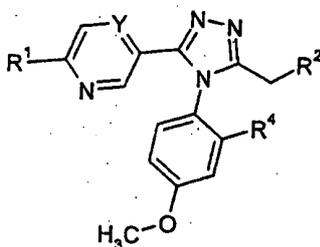
De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 72 en 5-amino-2-methoxypyridine, onder toepassing van de methode van Voorbeeld 33, in de vorm van een bruine vaste stof in een opbrengst van 54%.

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,34 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,87-7,01 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,59 (d, 1H). MS APCI+ m/z 376 [MH] $^+$

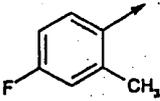
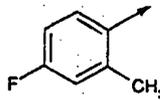
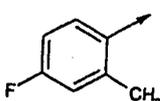
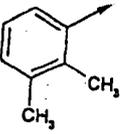
Voorbeelden 35 tot 45

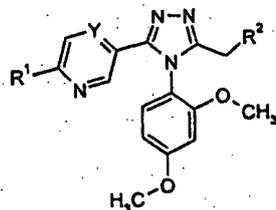
10 De volgende verbindingen, van de onderstaande algemene formule, werden bereid door de methode van Voorbeeld 34 onder toepassing van het geëigende oxadiazool (Bereidingen 73-81) en aminopyridine.

15 Het verloop van de reacties werd gevolgd door dlc-analyse en de mengsels werden onder terugvloeiing verwarmd totdat alle uitgangsmaterialen waren verbruikt.

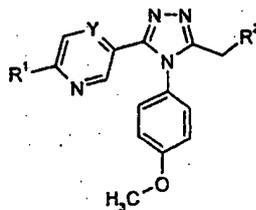


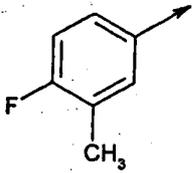
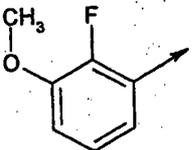
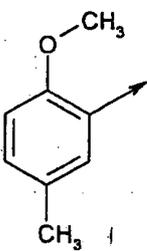
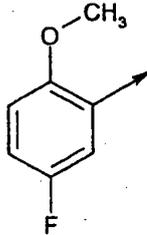
nr	R ¹	R ²	Y	Gegevens	Opbr.

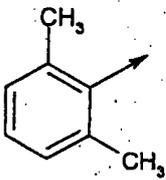
35		OCH ₃	CH	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,07 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,38 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,65 (d, 1H). MS APCI+ m/z 420 [MH] ⁺	25%
36		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,12 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,39 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,52 (d, 1H). MS APCI+ m/z 421 [MH] ⁺	33%
37		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,43 (s, 1H). MS APCI+ m/z 390 [MH] ⁺	50%
38		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,15 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,50 (d, 1H). MS APCI+ m/z 387 [MH] ⁺	36%



nr	R ¹	R ²	Y	Gegevens	Opbr.
39		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,45 (d, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	69%
40		H	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,21 (s, 3H), 2,33 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,44 (d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] ⁺	49%



nr	R ¹	R ²	Y	Gegevens	Opbr.
41		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,34 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,44 (d, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	33%
42		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,36 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,51 (d, 1H) MS APCI+ m/z 423 [MH] ⁺	40%
43		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,34 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,44 (d, 1H) MS APCI+ m/z 419 [MH] ⁺	31%
44		OCH ₃	N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 3,35 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,47 (d, 1H). MS APCI+ m/z 423 [MH] ⁺	39%

45		OCH ₃ N	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,33 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,17 (dd, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,48 (d, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] ⁺	41%
----	---	--------------------	---	-----

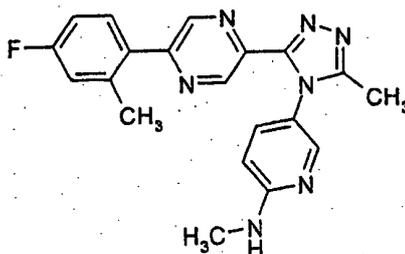
Voorbeeld 42: het ruwe product werd opnieuw gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met ethylacetaat/methanol, 98:2.

- 5 Voorbeelden 35, 37, 38, 41, 43, 44 en 45: de ruwe producten werden gezuiverd door tritureren met diëthylether.

Voorbeeld 46

10 5-{3-[5-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-pyrazine-2-yl]-5-methyl-[1,2,4]triazool-4-yl]-pyridine-2-yl)-methylamine

15



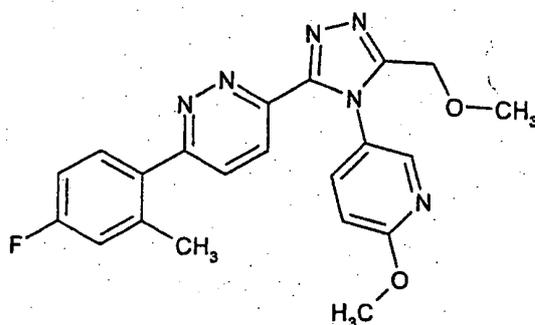
20 Een mengsel van het product van de Bereidingen 74 (437 mg, 1,62 mmol) en 83 (434 mg, 3,52 mmol) en p-tolu-eensulfonzuur in xyleen (10 ml) werd 100 uur onder terugvloeïing verwarmd. Het mengsel werd vervolgens gefiltreerd door Celite®, onder doorspoelen met dichloormethaan, en het filtraat werd onder vacuüm ingedampt. Zuivering door
 25 kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol/0,88 ammoniak, 98:2:0,2, gevolgd door ethylacetaat/methanol, 98:2, verschafte de titelver-

binding in de vorm van een beige vaste stof in een opbrengst van 9%, 57 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,38 (m, 6H), 2,98 (d, 3H), 4,89 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,41 (d, 1H). MS APCI+ m/z 376 [MH]⁺

Voorbeeld 47

3-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-6-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridazine

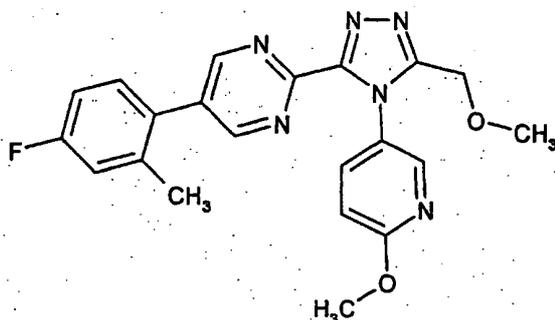


Het product van Bereiding 62 (40 mg, 0,13 mmol), 5-amino-2-methoxypyridine (16 mg, 0,13 mmol) en p-tolueen-sulfonzuur-monohydraat (5 mg, kat) werden opgelost in xyleen (2 ml) en het reactiemengsel werd 3 uur onder terugvloeing verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens verdeeld tussen dichloormethaan en natriumhydrogeencarbonaatoplossing en de organische oplossing werd gewassen met zoutoplossing, gedroogd boven natriumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Het residu werd gezuiverd door HPLC onder toepassing van een Phenomenex Luna C18 systeem, onder elueren met water/acetonitrile/trifluorazijnzuur (5:95:0,1)/acetonitrile, 95:5 tot 5:95 ter verschaffing van de titelverbinding in de vorm van een gele olie in een opbrengst van 8%, 4 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,33 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,70 (m, 2H) 8,11 (s, 1H), 8,46 (d, 1H).

Voorbeeld 48

5-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-2-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrimidine



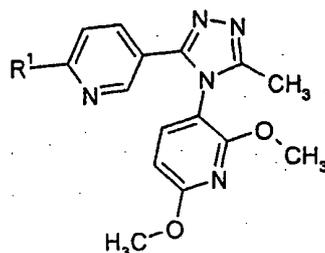
5

Het product van Bereiding 69 (80 mg, 0,27 mmol), 5-
10 amino-2-methoxypyridine (50 mg, 0,39 mmol) en p-tolueen-
sulfonzuur-monohydraat (10 mg, kat) werden opgelost in xy-
leen (3 ml) en het reactiemengsel werd 18 uur onder terug-
vloeiing verwarmd. Extra p-tolueensulfonzuur-monohydraat
(10 mg, kat) werd toegevoegd en het verwarmen werd nog 18
15 uur voortgezet. Het reactiemengsel werd vervolgens onder
verminderde druk ingedampt en het residu werd opgelost in
ethylacetaat, gewassen met 1M zoutzuur, natriumhydrogeen-
carbonaatoplossing en zoutoplossing, gedroogd boven magne-
siumsulfaat en onder vacuüm ingedampt. Zuivering van het
20 residu door kolomchromatografie op silicagel, onder elue-
ren met dichloormethaan/methanol, 97:3, verschaftte de ti-
telverbinding in een opbrengst van 46%, 49,3 mg.

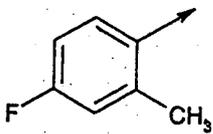
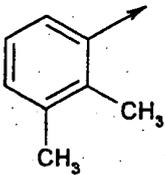
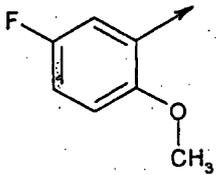
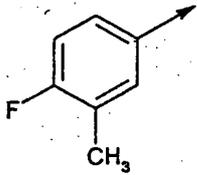
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,23 (s, 3H), 3,32 (s, 3H),
3,99 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (m, 2H),
25 7,17 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,67 (s, 2H). MS
APCI+ m/z 407 [MH]⁺

Voorbeelden 49 tot 52

De volgende verbindingen, van de onderstaande algeme-
ne formule, werden bereid door de methode van Voorbeeld
30 48, onder toepassing van het product van Bereiding 71 en
het geëigende boronzuur.



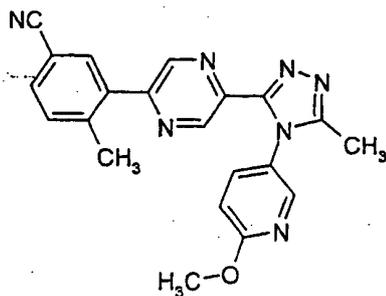
35

Nr	R ¹	Gegevens	Opbr.
49		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,21 (d, 1H). MS APCI+ m/z 406 [MH] ⁺	50%
50		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,09 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,39 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), MS APCI+ m/z 402 [MH] ⁺	50%
51		MS APCI+ m/z 422 [MH] ⁺	69%
52		MS APCI+ m/z 406 [MH] ⁺	46%

Voorbeeld 53

3-{5-[4-(6-Methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine-2-yl}-4-methyl-benzonitrile

5



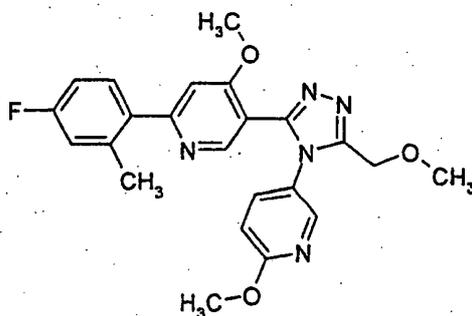
10

Een mengsel van 3-chloor-4-methylbenzonitrile (1 g, 6,6 mmol), bis(pinacolato)diboor (1,8 g, 7,0 mmol), cesiumcarbonaat (6,4 g, 19,8 mmol) en het product van Bereiding 3 (5 mg, kat) in 1,4-dioxan (50 ml) werd 4 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd door Celite® en onder vacuüm ingedampt. Een portie van het residu (145 mg, 0,6 mmol), het product van Bereiding 30 (90 mg, 0,3 mmol), cesiumcarbonaat (293 mg, 0,9 mmol) en het product van Bereiding 3 (2 mg, kat) werden vervolgens opgelost in 1,4-dioxan en het mengsel werd 18 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het mengsel werd vervolgens gekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd door Celite® en onder vacuüm ingedampt. Zuivering van het residu door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol, 100:0 tot 97:3, verschafte de titelverbinding in de vorm van een witte vaste stof in een opbrengst van 3%, 3 mg.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,41 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,55 (d, 1H). MS APCI+ m/z 383 [MH] $^+$

Voorbeeld 54

2-(4-Fluor-2-methyl-fenyl)-4-methoxy-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine



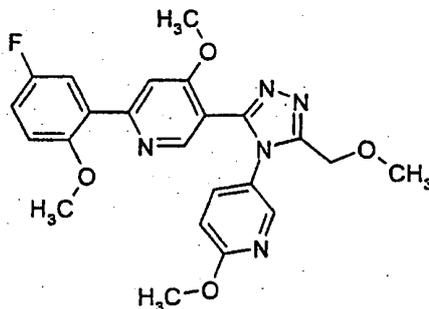
Een mengsel van het product van de Bereidingen 90 (60 mg, 0,17 mmol) en 3 (10 mg, kat), 4-fluor-2-methylbenzeen boronzuur (33 mg, 0,21 mmol) en cesiumcarbonaat (110 mg, 0,34 mmol) in dioxan (4 ml) werd 16 uur onder terugvloeiing verwarmd. Katalytische hoeveelheden 4-fluor-2-methyl-

benzeen-boronzuur en het product van Bereiding 3 werden vervolgens toegevoegd aan het reactiemengsel en het verwarmen werd nog 3 uur voortgezet. Het mengsel werd verdund met dichloormethaan en werd rechtstreeks gezuiverd door kolomchromatografie op silicagel, onder elueren met dichloormethaan/methanol, 100:0 tot 96:4, ter verkrijging van de titelverbinding in de vorm van een wit schuim in een opbrengst van 54%, 39 mg.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,34 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,70 (d, 1H). MS APCI+ m/z 436 [MH]⁺

Voorbeeld 55

2-(5-Fluor-2-methoxy-fenyl)-4-methoxy-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine

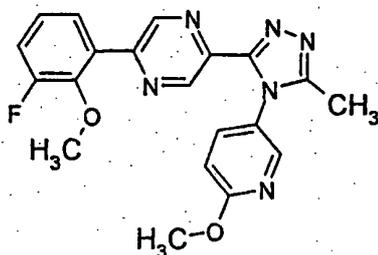


De titelverbinding werd bereid uit het product van Bereiding 90 en 5-fluor-2-methoxybenzeen-benzoëzuur, onder toepassing van de methode van Voorbeeld 54, in de vorm van een geel schuim in een opbrengst van 53%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,39 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,70 (s, 1H). MS APCI+ m/z 452 [MH]⁺

Voorbeeld 56

2-(3-Fluor-2-methoxy-fenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4-H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine



5

Het titelproduct werd bereid door de methode van Voorbeeld 14 onder toepassing van de chloorverbinding van Bereiding 30 (108 mg, 0,32 mmol) en 2-methoxy-3-fluorbenzeen-boronzuur (72 mg, 0,48 mmol). 107 mg, 79% opbrengst, van het titelproduct werd bereid in de vorm van een witte vaste stof.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,35 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,50 (s, 1H).

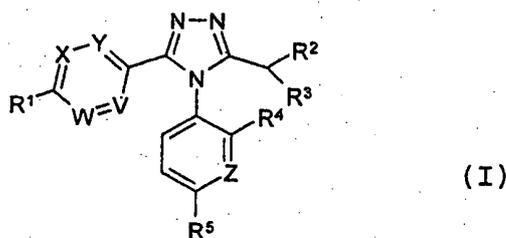
Microanalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ vereist; C 59,21, H 4,59, N 19,73; gevonden C 59,27, H 4,69, N 19,33. MS APCI+ m/z 423 $[\text{MH}]^+$

1027084 -

CONCLUSIES

1. Verbinding van formule (I)

5



10

waarbij

V, W, X en Y, die gelijk of verschillend kunnen zijn, staan voor C-R⁶ of N;

Z C-H of N is;

15

R¹ is gekozen uit:

(i) een fenyling gesubstitueerd met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂; en

20

(ii) een vijf- tot zevenledige aromatische heterocyclische ring die 1-3 heteroatomen bevat, gekozen uit N, O en S, en N-oxiden daarvan; welke ring eventueel gesubstitueerd is met twee of meer substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂;

25

R² is gekozen uit:

(i) H, OH, OR⁹, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂;

30

(ii) een 5-7-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat; welke ring eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen gekozen uit (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy en C(O)NR⁷R⁸; en

(iii) (C₁-C₆)alkyl eventueel gesubstitueerd met een N-verbonden 5-7-ledige heteroring die 1-3 heteroatomen geko-

35

zen uit N, O en S bevat;

R³ is gekozen uit H en (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ is gekozen uit H, (C₁-C₆)alkyl en OR⁹;

R^5 is gekozen uit halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$ en $N[C(O)R^{10}]_2$;

R^6 is gekozen uit H, halogeen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, cyaan, NR^7R^8 , $NR^7C(O)R^{10}$, $N[C(O)R^{10}]_2$ en $C(O)NR^7R^8$;

5 R^7 en R^8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, zijn gekozen uit H en (C_1-C_6) alkyl;

R^9 (C_1-C_6) alkyl is, dat eventueel gesubstitueerd is met één of meer groepen elk onafhankelijk gekozen uit (C_1-C_6) alkoxy en een N-verbonden 5-7-ledige heteroring die
10 1-3 heteroatomen gekozen uit N, O en S bevat; en

R^{10} is gekozen uit (C_1-C_6) alkyl en (C_1-C_6) alkoxy;

een tautomeer daarvan of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer;

15 met de voorwaarde dat de verbinding van formule (I) niet is:

3-ethyl-5-(4-imidazool-1-ylfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)-4H-[1,2,4]triazool,

20 3-(3',5'-dichloorbifenyl-4-yl)-4-(2-methoxyfenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool,

3-(3',5'-bis-trifluormethylbifenyl-4-yl)-4-(2-fluorfenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool, of

3-(3',5'-bis-trifluormethylbifenyl-4-yl)-5-methyl-4-(3-trifluormethylfenyl)-4H-[1,2,4]triazool.

25 2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij X CH is.

3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2, waarbij V, W en Y elk onafhankelijk CH, C-OCH₃ of N zijn.

4. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 3, waarbij W en Y elk onafhankelijk CH of N zijn en X en Y
30 beide CH zijn.

5. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij Z N is.

6. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 4, waarbij Z CH is.

35 7. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 6, waarbij R^1 is gekozen uit:

(i) een fenylring gesubstitueerd met twee substituen-

ten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂; en

5 (ii) een pyridylring of N-oxide daarvan elk gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit halogeen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, cyaan, C(O)NR⁷R⁸, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)R¹⁰ en N[C(O)R¹⁰]₂.

8. Verbinding volgens conclusie 7, waarbij R¹ staat
10 voor een fenylring gesubstitueerd met twee substituenten, die gelijk of verschillend kunnen zijn, elk onafhankelijk gekozen uit fluor, chloor, methyl, methoxy en cyaan.

9. Verbinding volgens conclusie 7, waarbij R¹ pyridine-N-oxide gesubstitueerd met twee methylgroepen is.

15 10. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 9, waarbij R² is gekozen uit:

(i) H, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₃)alkoxy-(C₁-C₃)alkoxy en N((C₁-C₃)alkyl)₂; en

20 (ii) een 5-ledige N-verbonden heteroring die 1-3 stikstofatomen bevat, welke ring eventueel gesubstitueerd is met C(O)NR⁷R⁸.

11. Verbinding volgens conclusie 10, waarbij R² is gekozen uit H, methoxy, ethoxy, 2-methoxyethoxy, dimethylamino, 1,2,3-triazool-2-yl en pyrrolidinyl, welke laatstgenoemde eventueel gesubstitueerd is met CONH₂.
25

12. Verbinding volgens conclusie 11, waarbij R² is gekozen uit H en methoxy.

13. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 12, waarbij R³ H is.

30 14. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 13, waarbij R⁴ H, methyl of methoxy is.

15. Verbinding volgens conclusie 14, waarbij R⁴ H is.

16. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 15, waarbij R⁵ methoxy of NHCH₃ is.

35 17. Verbinding volgens conclusie 16, waarbij R⁵ methoxy is.

18. Verbinding volgens conclusie 1, die is gekozen

uit:

- 2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- (5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;
- 2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- (5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;
- 5- (4-fluor-2-methylfenyl) -2- (5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;
- 5- (2, 3-dimethylfenyl) -2- (5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;
- 10 1- [5- [5- (2, 3-dimethylfenyl) -pyridine-2-yl] -4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-ylmethyl] -pyrrolidine- (2S) -2-carbonzuur-amide;
- 5- (2, 3-dimethylfenyl) -2- (5-pyrrolidine-1-ylmethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl) -pyridine;
- 15 ne;
- 2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 20 2- (4-fluor-2-methylfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 2- (2, 3-dimethylfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 2- (4-cyaan-2-methylfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 25 2- (5-fluor-2-methoxyfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 2- (4-cyaan-2-methylfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 30 5- (4-cyaan-2-methylfenyl) -2- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyridine;
- 2- (5-fluor-2-methoxyfenyl) -5- [5-methoxymethyl-4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyridine;
- 2- (2-fluor-5-methoxyfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;
- 35 2- (2-fluor-5-methylfenyl) -5- [4- (6-methoxy-pyridine-3-yl) -5-methyl-4H- [1, 2, 4] triazool-3-yl] -pyrazine;

2-(2,5-difluorfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(3,5-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

5 2-(2,5-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(2,5-dichloorfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

10 2-(2-fluor-5-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(3,5-difluor-fenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

15 2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

2-(5-chloor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

20 2-(4-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

25 2-(5-fluor-2-methylfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

30 2-methoxy-5-{3-[(2-methoxyethoxy)methyl]-5-[6-(2-methoxy-5-methylfenyl)pyridine-3-yl]-4H-1,2,4-triazool-4-yl}pyridine;

2-(2-fluor-3-methoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

35 2-(3,5-difluorfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

2-(2,5-dimethoxyfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)-

methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine;

2-(3-chloor-4-fluorfenyl)-5-[5-[(2-methoxyethoxy)-methyl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-1,2,4-triazool-3-yl]pyridine; en

2-(3-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(3-fluor-2-methoxy-fenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

en tautomeren daarvan en farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten en polymorfen van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

19. Verbinding volgens conclusie 18, die is gekozen uit:

2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;

2-(2,3-dimethylfenyl)-5-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;

5-(4-fluor-2-methylfenyl)-2-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;

5-(2,3-dimethylfenyl)-2-(5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;

1-[5-[5-(2,3-dimethylfenyl)-pyridine-2-yl]-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-ylmethyl]-pyrrolidine-(2S)-2-carbonzuuramide;

5-(2,3-dimethylfenyl)-2-(5-pyrrolidine-1-ylmethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl)-pyridine;

2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(4-fluor-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(2,3-dimethylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(4-cyaan-2-methylfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-

1027084=

3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxypyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

5 2-(4-cyaan-2-methylfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

5-(4-cyaan-2-methylfenyl)-2-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyridine;

10 en

2-(3-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[5-methoxymethyl-4-(6-methoxypyridine-3-yl)-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

2-(3-fluor-2-methoxyfenyl)-5-[4-(6-methoxy-pyridine-3-yl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazool-3-yl]-pyrazine;

15 en tautomeren daarvan en farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten en polymorfen van de genoemde verbinding of het genoemde tautomeer.

20 20. Farmaceutisch preparaat, omvattende een verbinding van formule (I) volgens één van de conclusies 1 tot 19, of farmaceutisch aanvaardbare zouten, solvaten of polymorfen daarvan, en een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager.

25 21. Verbinding van formule (I) volgens één van de conclusies 1 tot 19, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf daarvan, voor toepassing als medicament.

30 22. Werkwijze ter behandeling van een stoornis of conditie waarbij bekend is, of kan worden aangetoond, dat inhibitie van oxytocine een gunstig effect verschaft, in een zoogdier, omvattende het aan het genoemde zoogdier toedienen van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding van formule (I) volgens één van de conclusies 1 tot 19, zonder de voorwaarde, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of polymorf daarvan.

35 23. Toepassing van een verbinding van formule (I) volgens één van de conclusies 1 tot 19, zonder de voorwaarde, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of

polymorf daarvan, in de bereiding van een medicament voor de behandeling van een stoornis of conditie waarbij bekend is, of kan worden aangetoond, dat inhibitie van oxytocine een gunstig effect verschaft.

5 24. Werkwijze volgens conclusie 22 of toepassing volgens conclusie 23, waarbij de stoornis of conditie is gekozen uit seksuele disfunctie, seksuele disfunctie bij de man, seksuele disfunctie bij de vrouw, hypoactieve zin-insex-stoornis, seksuele opwindingsstoornis, orgasmestoornis, 10 seksuele pijnstoornis, voortijdige zaadlozing, preterme weeën, complicaties bij weeën, eetlust- en eetstoornissen, goedaardige prostaathyperplasie, preterme bevalling, dysmenorroe, congestief hartfalen, arteriële hypertensie, levercirrose, nefrotische hypertensie, oculaire hypertensie, 15 obsessieve compulsieve stoornis en neuropsychiatrische stoornissen.

 25. Werkwijze of toepassing volgens conclusie 24 waarbij de stoornis of conditie is gekozen uit seksuele opwindingsstoornis, orgasmestoornis, seksuele pijnstoornis 20 en voortijdige zaadlozing.

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)
X	WO01/58880 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co) 16 augustus 2001 (WPI / Derwent uittreksel), [online], [opgehaald op 20 september 2005] * formule 1; samenvatting *	1-21, 24	A61K31/4196 C07D249/08 A61P15/00 A61K31/4439 A61K31/501
X, D	EP1293503 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co) 19 maart 2003 * conclusies 1, 3, 4 *	1-21	A61K31/497 C07D401/04 C07D401/14 A61K31/506
X	JP2000-063363 (Yamanouchi Pharmaceutical Co) 29 februari 2000 (PAJ Uittreksel), [online], [opgehaald op 20 september 2005] * samenvatting *	1-21	A61K31/53
A	EP1273580 B (Pfizer Products Inc.) 8 januari 2003 * gehele document *	1-25	Onderzochte gebieden van de techniek gedefinieerd volgens IPC 7 C07D A61K A61P Computerbestanden EPODOC WPI

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: ²

Hoewel conclusies 22, 24, 25 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2, Rijksoctrooiwet 1995, niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbindingen.

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:

20 september 2005

Vooronderzoeker: Dr. A. Breukink

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 Octrooiencentrum Nederland, 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 voorrang- 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. 1027084

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **22 september 2005**

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
WO0158880	A	2001-08-16	AU2327500 A	2001-08-20
EP1293503	A	2003-03-19	AU5676901 A	2001-11-26
			CA2409819 A	2002-11-18
			NO20025517 A	2002-11-18
			SK16242002 A	2003-04-01
			MXPA02011373 A	2003-06-26
			US2003216385 A	2003-11-20
			HU0302415 A	2003-11-28
			BR0110961 A	2004-06-29
JP2000063363	A	2000-02-29		
EP1273580	AB	2003-01-08	CA2392271 A	2003-01-05
			MXPA02006723 A	2003-01-23
			JP2003040887 A	2003-02-13
			BR0202546 A	2003-05-13
			AT297913T T	2005-07-15
			DE60204633D D	2005-07-21

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev