

(19)



Octrooi Centrum  
Nederland

(11) 1030324

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

(21) Aanvraag om octrooi: 1030324

(22) Ingediend: 01.11.2005

(51) Int.Cl.:

C07D235/06 (2006.01) C07D471/04 (2006.01)  
 C07D401/06 (2006.01) C07D403/06 (2006.01)  
 C07D405/06 (2006.01) C07D413/06 (2006.01)  
 A61K31/4184 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)  
 A61K31/4523 (2006.01) A61K31/5355 (2006.01)  
 A61P29/00 (2006.01)

(30) Voorrang:  
 02.11.2004 US 60/624578  
 30.06.2005 US 60/696358

(41) Ingeschreven:  
 03.05.2006 I.E. 2006/07

(47) Dagtekening:  
 27.11.2006

(45) Uitgegeven:  
 02.01.2007 I.E. 2007/01

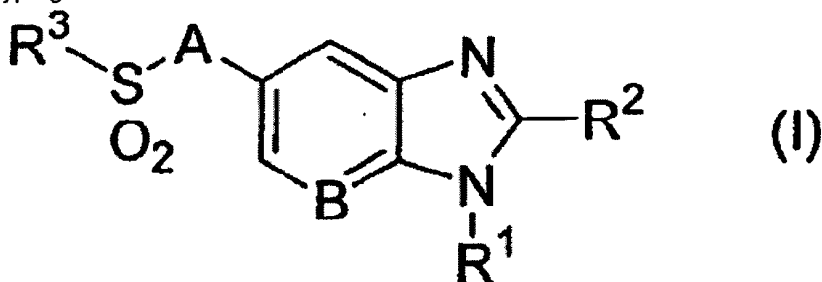
(73) Octrooihouder(s):  
**Pfizer Inc. te New York, New York,  
 Verenigde Staten van Amerika (US).**

(72) Uitvinder(s):  
**Kana Kon-I te Chita (JP).  
 Miyako Matsumizu te Chita (JP).  
 Akiko Shima te Chita (JP).**

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

(54) **Sulfonylbenzimidazoolderivaten.**

(57) Deze uitvinding betreft verbindingen met de formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en R<sup>3</sup> elk zijn zoals hierin beschreven, en preparaten die dergelijke verbindingen bevatten, en de toepassing van dergelijke verbindingen bij de behandeling van een aandoening gemedieerd door CB2-receptoractiviteit zoals, maar niet beperkt tot, ontstekingspijn, nociceptieve pijn, neuropathische pijn, fibromyalgie, chronische lage rugpijn, ingewandspijn, acute cerebrale ischemie, pijn, chronische pijn, acute pijn, postherpetische neuralgie, neuropathieën, neuralgie, diabetische neuropathie, HIV-gerelateerde neuropathie, zenuwletsel, reumatoïde artritis, osteoartritis, rugpijn, kankerpijn, tandpijn, fibromyalgie, neuritis, sciatica, ontsteking, neurodegeneratieve ziekte, hoest, luchtpijpvernauwing, irriterend darmsyndroom (IBS), ontstekingsdarmziekte (IBD), colitis, cerebrovasculaire ischemie, braken zoals kankerchemotherapiegeïnduceerd braken, reumatoïde artritis, astma, ziekte van Crohn, zwerende colitis, dermatitis, seizoensallergische rinitis, GERD, constipatie, diarree, functionele maag- en darmaandoeningen, irriterend darmsyndroom, cutaan T-cellymfoom, multiple sclerose, osteoartritis, psoriasis, systemische lupus erythematosus, diabetes, glaucoom, osteoporose, glomerulonefritis, nierischemie, nefritis, hepatitis, cerebrale beroerte, vasculitis, myocardiaal infarct, cerebrale ischemie, omkeerbare luchtwegobstructie, volwassen ademhalingsziektesyndroom, COPD, cryptogene fibroserende alveolitis en bronchitis.



NL C 1030324

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

## Sulfonylbenzimidazoolderivaten

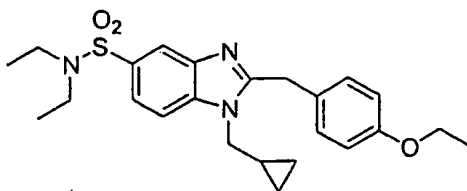
### 5 Achtergrond van de uitvinding

Deze uitvinding betreft sulfonylbenzimidazoolderivaten. Deze verbindingen hebben selectieve cannabinoïde (CB)-2-receptor agonistische activiteit. De onderhavige uitvinding  
10 betreft ook een farmaceutisch preparaat, werkwijze van behandeling en toepassing, omvattende de bovenstaande derivaten voor de behandeling van ziekte toestanden gemedieerd door CB2-receptoractiviteit; in het bijzonder CB2-agonistische activiteit.

15 In het algemeen wordt gevonden dat CB2-receptor-agonisten nuttig zijn voor de behandeling van een verscheidenheid aan ziekten, waaronder ontstekingspijn, nociceptieve pijn, neuropatische pijn, fibromyalgie, chronische  
20 lagerugpijn, ingewandspijn, reumatische artritis, ziekte van Crohn, zwerende colitis, astma, dermatitis, seizoensallergische rinitis, gastro-oesofageale refluxziekte (GERD), constipatie, diarree, functionele gastro-intestinale aandoening, irriterend darmsyndroom, cutaan T-cellymfoom, multiple sclerose, osteoartritis, psoriasis,  
25 systemische lupus erythematosus, diabetes, glaucoom, osteoporose, glomerulonefritis, nierischemie, nefritis, hepatitis, cerebrale beroerte, vasculitis, myocardiaal infarct, cerebrale ischemie, omkeerbare luchtwegobstructie, volwassen-ademhalingsnoodsyndroom, chronische obstructieve  
30 longziekte (COPD), cryptogene fibroserende alveolitis en bronchitis (zie J. Pharmacol Exp Ther. 2004 feb; 308(2):446-53; Proc Natl Acad Sci USA. 2003 sep 2; 100(18):10529-33; Br J Pharmacol. 2004 aug; 142(8):1247-54).

35 WO02/85866 beschrijft sulfonylamideverbindingen als CB2-agonisten. In het bijzonder worden verbindingen voor-

gesteld door de volgende formule beschreven als Voorbeeld 68:



Verbinding A

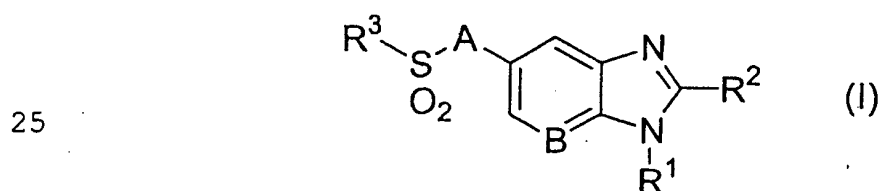
Er is een behoefte om nieuwe CB2-agonisten te verschaffen die een goed geneesmiddel kunnen zijn. In het bijzonder dienen voorkeursverbindingen krachtig te binden aan de CB2-receptor onder vertonen van weinig affiniteit voor andere receptoren en functionele activiteit vertonen als agonisten. Deze dienen goed te worden geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, metabolisch stabiel te zijn en gunstige farmacokinetische eigenschappen te bezitten. Indien gericht tegen receptoren in het centrale zenuwstelsel dienen deze de bloedhersenbarrière vrijelijk te kruisen. Deze dienen niet toxisch te zijn. Verder zal de ideale geneesmiddelkandidaat voorkomen in een fysische vorm die stabiel, niet-hygroscopisch en gemakkelijk geformuleerd is.

#### Samenvatting van de uitvinding

In deze uitvinding is nu uitgevonden dat een nieuwe categorie benzimidazoolverbindingen met een alkylsulfonyl-groep op de 5-positie en een alifatische groep op de 2-positie CB2-agonistische activiteit en gunstige eigenschappen als geneesmiddelkandidaten tonen, en derhalve nuttig zijn voor de behandeling van ziekteaandoeningen gemedieerd door CB2-activiteit zoals ontstekingspijn, nociceptieve pijn, neuropatische pijn, fibromyalgie, chronische lage rugpijn, ingewandspijn, acute cerebrale ischemie, pijn, chronische pijn, acute pijn, postherpetische

neuralgie, neuropathieën, neuralgie, diabetische neuropathie, HIV-gerelateerde neuropathie, zenuwletsel, reumatoïde artritis, pijn, osteoartritis, rugpijn, kankerpijn, tandpijn, fibromyalgie, neuritis, sciatica, ontstekingsziekte, neurodegeneratieve ziekte, hoest, luchtpijpvernauwing, irriterend darmsyndroom (IBS), ontstekingsdarmziekte (IBD), colitis, cerebrovasculaire ischemie, braken zoals kankerchemotherapie-geïnduceerd braken, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, zwerende colitis, astma, dermatitis, seizoensallergische rinitis, GERD, constipatie, diarree, functionele maag- en darmaandoeningen, irriterend darmsyndroom, cutaan T-cellymfoom, multiple sclerose, osteoartritis, psoriasis, systemische lupus erythematosus, diabetes, glaucoom, osteoporose, glomerulonefritis, nierischemie, nefritis, hepatitis, cerebrale beroerte, vasculitis, myocardiaal infarct, cerebrale ischemie, omkeerbare luchtwegobstructie, volwassen ademhalingsziektesyndroom, COPD, cryptogene fibroserende alveolitis en bronchitis (hierna, aangeduid als "CB2-ziekten").

De onderhavige uitvinding verschaft een verbinding met de volgende formule (I):



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij:

A een binding of  $-C(R^a)_2-$  voorstelt, waarbij elke  $R^a$  onafhankelijk een waterstofatoom of een  $C_1-C_4$  alkylgroep voorstelt;

B een koolstofatoom of een stikstofatoom voorstelt;

$R^1$  een  $C_1-C_4$  alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_1-C_4$  alkylgroep, een hydroxygroep, trifluormethoxy, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$

alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep, voorstelt;

R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep voorstelt, waarbij genoemde C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep; en

R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep voorstelt, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep.

Ook verschaft de onderhavige uitvinding de toepassing van een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven, voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een aandoening gemedieerd door CB2-receptoractiviteit; in het bijzonder, CB2-agonistische activiteit.

Bij voorkeur verschaft de onderhavige uitvinding ook de toepassing van een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven, voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van ziekten gekozen uit CB2-ziekten.

Ook verschaft de onderhavige uitvinding een farmaceutisch preparaat, omvattende een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven, samen met een farmaceutisch aanvaardbare drager voor genoemde verbinding.

Ook verschaft de onderhavige uitvinding een farmaceutisch preparaat omvattende een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven, samen met een farmaceutisch aanvaardbare drager voor genoemde verbinding en een ander farmacologisch actief middel.

Verder verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze van behandeling van een aandoening gemedieerd door CB2-receptoractiviteit, bij een zoogdierpatiënt, welke omvat het toedienen aan een zoogdier die een dergelijke behandeling nodig heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven.

Voorbeelden van aandoeningen gemedieerd door CB2-receptoractiviteit omvatten, maar zijn niet beperkt tot, CB2-ziekten.

De verbinding volgens de onderhavige uitvinding kan minder toxiciteit, goede absorptie, verdeling, goede oplosbaarheid, minder proteïne bindende affiniteit anders dan CB2-receptor, minder geneesmiddel-geneesmiddelwisselwerking, en goede metabole stabiliteit vertonen.

#### Gedetailleerde beschrijving van de uitvinding

25

Bij de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding:

kan, waar  $R^1$  een gesubstitueerde  $C_1-C_4$  alkylgroep is, of  $R^a$  een  $C_1-C_4$  alkylgroep is, of één of meer substituenten van  $R^1$  een  $C_1-C_4$  alkylgroep is, deze  $C_1-C_4$  alkylgroep een recht- of vertaktketenige groep zijn, en voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl en tert-butyl. Van deze hebben methyl en ethyl de voorkeur voor  $R^1$  en  $R^a$ ; isopropyl heeft de voorkeur voor de substituent van  $R^1$ .

35

kan, waar  $R^3$  een  $C_1-C_6$  alkylgroep is, deze een recht- of vertaktketenige groep zijn, en voorbeelden omvatten,

maar zijn niet beperkt tot, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl en hexyl. Van deze heeft  $C_1$ - $C_4$  alkyl de voorkeur; methyl, ethyl, isopropyl en tert-butyl hebben meer  
 5 voorkeur.

kan, waar  $R^2$  en  $C_3$ - $C_{10}$  alkylgroep is, deze een recht- of vertaktketenige groep zijn, en voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2,2-dimethylpropyl, hexyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1,2,2-trimethylpropyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, 2,3,3-trimethylbutyl, octyl, 5,5-dimethylhexyl, 2,4,4-trimethylpentyl, nonyl, 6,6-dimethylheptyl, 2,5,5-trimethylhexyl, decyl, 7,7-dimethyloctyl en 2,6,6-trimethylheptyl. Van deze heeft  
 10 vertakt  $C_4$ - $C_8$  alkyl de voorkeur; tert-butyl, 2,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylbutyl en 2,4,4-trimethylpentyl hebben meer voorkeur; tert-butyl en 2,2-dimethylpropyl hebben de meeste voorkeur.

kan, waar één of meer substituenten van  $R^1$  of één of meer substituenten van  $R^3$  en  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep is, het  $C_1$ - $C_4$  deel van de alkoxygroep recht of vertakt zijn. Voorbeelden van dergelijke  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy en tert-butyloxy. Van  
 20 deze heeft methoxy de voorkeur.

kan, waar één of meer substituenten van  $R^1$  of één of meer substituenten van  $R^3$  een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep is, het  $C_1$ - $C_4$  alkyldeel van de alkylaminogroep recht of vertakt zijn. Voorbeelden van dergelijke  $C_1$ - $C_4$  aminogroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino en tert-butylamino. Van deze heeft  $C_1$ - $C_2$  alkylamino de voorkeur; methylamino heeft meer voorkeur.  
 30

kunnen, waar één of meer substituenten van  $R^1$  of één of meer substituenten van  $R^3$  een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep is, de  $C_1$ - $C_4$  alkyldelen van de di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep recht of vertakt zijn. Voorbeelden van dergelijke di( $C_1$ - $C_4$   
 35

alkyl)aminogroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, en N,N-di(1-methylpropyl)amino. Van deze heeft di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino de voorkeur; dimethylamino en diethylamino hebben meer voorkeur.

stelt, waar R<sup>2</sup> een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep is, deze alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep voor, en zijn C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroepen zoals hierboven beschreven. Voorbeelden van een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep omvatten, maar zijn niet beperkt tot, 3-methoxypropyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 4-methoxybutyl, 3-methoxy-2-methylpropyl, 3-ethoxy-2-methylpropyl, 5-methoxypentyl, 3-methoxy-2,2-dimethylpropyl, 3-ethoxy-2,2-dimethylpropyl, 6-methoxyhexyl, 4-methoxy-3,3-dimethylbutyl, 3-methoxy-1,2,2-trimethylpropyl, 7-methoxyheptyl, 5-methoxy-4,4-dimethylpentyl, 4-methoxy-2,3,3-trimethylbutyl, 6-methoxy-5,5-dimethylhexyl, 5-methoxy-2,4,4-trimethylpentyl, 5-ethoxy-2,4,4-trimethylpentyl, 7-methoxy-6,6-dimethylheptyl, 6-methoxy-2,5,5-trimethylhexyl, 8-methoxy-7,7-dimethyloctyl en 7-methoxy-2,6,6-trimethylheptyl. Van deze heeft de alkoxy-gesubstitueerde vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkyl de voorkeur; 3-methoxy-2-methylpropyl, 3-methoxy-2,2-dimethylpropyl en 5-methoxy-2,4,4-trimethylpentyl hebben meer voorkeur; 3-methoxy-2,2-dimethylpropyl heeft de meeste voorkeur.

stelt, waar R<sup>2</sup> of R<sup>3</sup>, één of meer substituenten van R<sup>1</sup> of één of meer substituenten van R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep is, deze een C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkylgroep voor. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl. Van deze heeft C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyl de voorkeur; cyclopropyl heeft meer voorkeur.

stelt, waar R<sup>2</sup>, één of meer substituenten van R<sup>1</sup> of één of meer substituenten van R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep is, deze alkyl-gesubstitueerde cycloalkyl-

groep  $C_1-C_4$  alkyl-gesubstitueerde  $C_3-C_7$  cycloalkylgroep voor en is deze  $C_1-C_4$  alkylgroep zoals hierboven beschreven. Voorbeelden van dergelijke alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroepen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, 1-methylcyclopropyl, 2-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl, 1-methylcyclobutyl, 1-methylcyclopentyl, 1-methylcyclohexyl en 1-methylcycloheptyl. Van deze heeft alkyl-gesubstitueerde  $C_3-C_5$  cycloalkyl de voorkeur; 2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl en 2,2-dimethylcyclopropyl hebben meer voorkeur voor  $R^2$ ; 1-methylcyclopropyl en 1-methylcyclopentyl hebben meer voorkeur voor  $R^1$  en de substituent van  $R^2$ .

stelt, waar één of meer substituenten van  $R^1$  een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep is, deze hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep hydroxy-gesubstitueerde  $C_3-C_7$  cycloalkylgroep voor. Voorbeelden van een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep omvatten, maar zijn niet beperkt tot, 1-hydroxycyclopropyl, 2-hydroxycyclopropyl, 1-hydroxycyclobutyl, 2-hydroxycyclobutyl, 3-hydroxycyclobutyl, 1-hydroxycyclopentyl, 2-hydroxycyclopentyl, 3-hydroxycyclopentyl, 1-hydroxycyclohexyl, 2-hydroxycyclohexyl, 3-hydroxycyclohexyl, 4-hydroxycyclohexyl, 1-hydroxycycloheptyl, 2-hydroxycycloheptyl, 3-hydroxycycloheptyl en 4-hydroxycycloheptyl. Van deze heeft hydroxy-gesubstitueerde  $C_5-C_6$  cycloalkyl de voorkeur; 1-hydroxycyclopentyl en 1-hydroxycyclohexyl hebben meer voorkeur.

stelt, waar  $R^3$  of één of meer substituenten van  $R^1$  een heterocyclylgroep is, deze een 3- tot 6-ledige ring voor, die ten minste één heteroatoom bevat, gekozen uit N, O en S. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, oxiranyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 1-imidazolidinyl, 2-tetrahydrofuranyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 1-piperazinyl, 2-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, 4-morfolinyl, 4-thiomorfolinyl, 2-thienyl, 2-furyl, 2-thiazolyl, 2-oxazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazyl en 2-pyrimidinyl. Van deze hebben heterocyclylgroepen die ten minste één stikstofatoom bevatten de voor-

keur; 1-pyrrolidiny1, 1-piperidiny1 en 4-morfoliny1 hebben meer voorkeur voor de substituent van  $R^1$ ; 2-pyridyl, 3-pyridyl en 4-pyridyl hebben meer voorkeur voor  $R^3$ .

stelt, waar één of meer substituenten van  $R^1$  een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep is, deze alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep een  $C_1$ - $C_4$  alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep voor en zijn de  $C_1$ - $C_4$  alkyl- en heterocyclyldelen zoals hierboven beschreven. Voorbeelden van alkyl-gesubstitueerde heterocyclyl omvatten, maar zijn niet beperkt tot, 2-methyloxyrany1, 3-methyl-1-pyrrolidiny1, 1-methyl-2-pyrrolidiny1, 1-ethyl-2-pyrrolidiny1, 4-methyl-1-imidazolidiny1, 3-methyl-2-tetrahydrofurany1, 2-methyl-1-piperidiny1, 1-methyl-2-piperidiny1, 1-ethyl-2-piperidiny1, 4-methyl-1-piperaziny1, 2-methyl-1-piperaziny1, 4-methyl-4-tetrahydropyrany1, 3-methyl-4-morfoliny1, 3-methyl-4-thiomorfoliny1, 3-methyl-2-thienyl, 3-methyl-2-fury1, 4-methyl-2-thiazolyl, 4-methyl-2-oxazolyl, 3-methyl-2-pyridyl, 2-methyl-3-pyridyl, 2-methyl-4-pyridiny1, 3-methyl-2-pyrazyl en 4-methyl-2-pyrimidiny1. Van deze hebben alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroepen die ten minste één stikstofatoom bevatten de voorkeur; 1-methyl-2-pyrrolidiny1 en 1-methyl-2-piperidiny1 hebben meer voorkeur.

Waar één of meer substituenten van  $R^1$  een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep is, is deze heterocyclyl zoals hierboven beschreven, en omvatten voorbeelden van den hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep, maar zijn niet beperkt tot, 3-hydroxy-1-pyrrolidiny1, 4-hydroxy-2-pyrrolidiny1, 3-hydroxy-2-tetrahydrofurany1, 4-hydroxy-2-tetrahydrofurany1, 3-hydroxy-3-tetrahydrofurany1, 4-hydroxy-3-tetrahydrofurany1, 3-hydroxy-2-tetrahydropyrany1, 4-hydroxy-2-tetrahydropyrany1, 5-hydroxy-2-tetrahydropyrany1, 3-hydroxy-3-tetrahydropyrany1, 4-hydroxy-3-tetrahydropyrany1, 5-hydroxy-3-tetrahydropyrany1, 3-hydroxy-4-tetrahydropyrany1, 4-hydroxy-4-tetrahydropyrany1, 3-hydroxy-2-pyrrolidiny1, 3-hydroxy-3-pyrrolidiny1, 4-hydroxy-3-pyrrolidiny1, 3-hydroxy-1-piperidiny1, 3-

hydroxy-2-piperidiny1, 3-hydroxy-3-piperidiny1, 3-hydroxy-4-piperidiny1, 5-hydroxy-3-piperidiny1, 5-hydroxy-2-piperidiny1, 4-hydroxy-1-piperidiny1, 4-hydroxy-2-piperidiny1, 4-hydroxy-3-piperidiny1, 4-hydroxy-4-piperidiny1, 3-hydroxy-2-thienyl, 4-hydroxy-2-thienyl, 5-hydroxy-2-thienyl, 3-hydroxy-2-furyl, 4-hydroxy-2-furyl, 5-hydroxy-2-furyl, 4-hydroxy-2-thiazolyl, 5-hydroxy-2-thiazolyl, 4-hydroxy-2-oxazolyl, 5-hydroxy-2-oxazolyl, 3-hydroxy-2-pyridyl, 4-hydroxy-2-pyridyl, 5-hydroxy-2-pyridyl, 6-hydroxy-2-pyridyl, 2-hydroxy-3-pyridyl, 4-hydroxy-3-pyridyl, 5-hydroxy-3-pyridyl, 6-hydroxy-3-pyridyl, 2-hydroxy-4-pyridyl, 3-hydroxy-4-pyridyl, 3-hydroxy-2-pyrazyl, 5-hydroxy-2-pyrazyl, 6-hydroxy-2-pyrazyl, 4-hydroxy-2-pyrimidinyl en 5-hydroxy-2-pyrimidinyl. Van deze hebben hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroepen die ten minste één zuurstofatoom in de heterocyclylgroep bevatten de voorkeur; 4-hydroxy-4-tetrahydropyranyl heeft meer voorkeur.

kan, waar  $R^3$  een arylgroep is, deze fenyl, naftyl of antraceny1 zijn. Van deze heeft fenyl de voorkeur.

kan, waar één of meer substituenten van  $R^3$  een halogeenaatoom is, dit een fluor-, chloor-, broom- of joodatoom zijn. Van deze heeft fluor de voorkeur.

De term "behandelen" en "behandeling", zoals hierin gebruikt, betreft curatieve, palliatieve en profylactische behandeling, waaronder het omkeren, verlichten, remmen van de voortgang van, of voorkomen van de aandoening of kwaal waarop een dergelijke term van toepassing is, of één of meer symptomen van een dergelijke aandoening of kwaal.

Zoals hierin gebruikt, betreft het lidwoord "een" of "een" zowel de enkelvoudige als meervoudige vorm van het onderwerp waarop dit betrekking heeft tenzij anderszins aangeduid.

Voorkeurscategorieën van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn die verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, elk zoals hierin beschreven, waarbij:

- (a) A een binding is;
- (b) B een koolstofatoom is;
- (c) R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep;
- (d) R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep;
- (e) R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat;
- (f) R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een trifluormethoxygroep, een dime-thylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-hydroxy-cyclopentylgroep, een 4-tetrahydropyranylgroep, een 4-hydroxy-4-tetrahydropyranylgroep, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en een 1-methyl-2-piperidinylgroep;

- (g)  $R^1$  een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een dimethylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en een 1-methyl-2-piperidinylgroep;
- (h)  $R^2$  een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_8$  cycloalkylgroep, een vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep, of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, is;
- (i)  $R^2$  een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep of een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is.
- (j)  $R^2$  een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep of een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is;
- (k)  $R^2$  een tert-butylgroep of 2,2-dimethylpropylgroep is;
- (l)  $R^2$  2,2-dimethylpropylgroep is;
- (m)  $R^3$  een fenylgroep, een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1$ - $C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde fenylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep;

- (n)  $R^3$  een fenylgroep, een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep of een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep is, waarbij genoemde fenylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep en een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep;
- (o)  $R^3$  een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep, hydroxy-gesubstitueerde  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep of een trifluormethylgroep is;
- (p)  $R^3$  methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, 3-hydroxy-2-methylprop-2-yl, 2-hydroxy-2-methylpropyl of trifluormethyl is.

Verbindingen met bijzondere voorkeur volgens de onderhavige uitvinding zijn die verbindingen met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij:

- (A) een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is,  $R^1$  een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep, een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep;  $R^2$  een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een  $C_3$ - $C_{10}$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_{10}$  alkylgroep of een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1$ - $C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-

- staande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (B) A een binding is; B een koolstofatoom is, R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (C) A een binding is, B een koolstofatoom of een stikstofatoom is, R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkyl-

- groep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (D) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (E) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep, gesubstitueerd

- met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een trifluormethoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één zuurstofatoom bevat, is; R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- 25 (F) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat, is; R<sup>2</sup> een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> alkylgroep, of een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cyclo-

- alkylgroep, is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1-C_8$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep;
- 5
- (G) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1-C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een trifluormethoxygroep, een dimethylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-hydroxycyclopentylgroep, een 4-tetrahydropyranylgroep, een 4-hydroxy-4-tetrahydropyranyl, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en een 1-methyl-2-piperidinylgroep;  $R^2$  een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een
- 10
- 20  $C_3-C_{10}$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde  $C_3-C_{10}$  alkylgroep of een  $C_1-C_2$  alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1-C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep;
- 15
- 25
- 30
- (H) A een binding is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1-C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit isopropylgroep, een dimethylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-
- 35

- morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en  
 een 1-methyl-2-piperidinylgroep;  $R^2$  een cycloalkyl-  
 groep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een  
 5  $C_3$ - $C_{10}$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_{10}$   
 alkylgroep of een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep gesubstitueerd met  
 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de  
 groep bestaande uit een cycloalkylgroep en een alkyl-  
 gesubstitueerde cycloalkylgroep; en  $R^3$  een arylgroep,  
 een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1$ -  
 10  $C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en ge-  
 noemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubsti-  
 tueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk geko-  
 zen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een  
 hydroxygroep, een fenylgroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep,  
 15 een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep en een  
 di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep;
- (I) A een binding is; B een koolstofatoom of een stik-  
 stofatoom is;  $R^1$  een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep is, gesubstitu-  
 eerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen  
 20 uit de groep bestaande uit een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep, een  
 hydroxygroep, een trifluormethylgroep, een  $C_1$ - $C_4$  al-  
 koxygroep, een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep,  
 een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep,  
 een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hy-  
 25 droxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocy-  
 clylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclyl-  
 groep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclyl-  
 groep;  $R^2$  een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl-  
 groep, een vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep, een alkoxy-  
 30 gesubstitueerde vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep of een me-  
 thylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen  
 uit de groep bestaande uit een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep  
 en een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep; en  
 35  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocy-  
 clylgroep of een  $C_1$ - $C_8$  alkylgroep is, waarbij genoemde  
 arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd  
 zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten on-

afhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

- 5 (J) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep is, gesubstitueerde met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylgroep, een vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- 10  
15  
20  
25  
30  
35 (K) A een binding is, B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclyl-

groep;  $R^2$  een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1-C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep;

(L) A een binding is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1-C_4$  alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_1-C_4$  alkylgroep, een hydroxygroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep, een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep;  $R^2$  een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1-C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

- (M) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is, R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een tert-butylgroep of een 2,2-dimethylpropylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (N) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep, R<sup>2</sup> een 2,2-dimethylpropylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy-

groep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

- (O) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylgroep, een vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (P) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylgroep, een vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde

- vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een
- 5 arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom,
- 10 een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (Q) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep be-
- 15 staande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluormethoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een
- 20 alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep,
- 25 een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en
- 30 R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een
- 35 halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

- (R) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep; R<sup>2</sup> een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (S) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat; R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkylgroep, een vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cyclo-

alkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

5 (T) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een trifluormethoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één zuurstofatoom bevat; R<sup>2</sup> een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;

10

15

20

25

30

35

- (U) A een binding is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di( $C_1$ - $C_3$ )alkylaminogroep, een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat;  $R^2$  een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1$ - $C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep;
- (V) A een binding is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_1$ - $C_4$  alkylgroep, een hydroxygroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep, een di( $C_1$ - $C_4$ )alkylaminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep;  $R^2$  een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_6$  cycloalkylgroep, een vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte  $C_4$ - $C_8$  alkylgroep, of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, is; en  $R^3$  een fenylgroep, een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep of een  $C_1$ - $C_4$  alkyl-

- groep is, waarbij genoemde fenylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (W) A een binding is; B een koolstofatoom of een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een trifluormethoxygroep, een dimethylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-hydroxycyclopentylgroep, een 4-tetrahydropyranylgroep, een 4-hydroxy-4-tetrahydropyranyl, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en een 1-methyl-2-piperidinylgroep is; R<sup>2</sup> een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en R<sup>3</sup> methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, 3-hydroxy-2-methylprop-2-yl, 2-hydroxy-2-methylpropyl of trifluormethyl is;
- (X) A een binding is; B een koolstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een dimethylaminogroep, een cyclopropylgroep, een 1-pyrrolidinylgroep, een 1-piperidinylgroep, een 4-morfolinylgroep, een 1-methyl-2-pyrrolidinylgroep en een 1-methyl-2-piperidinylgroep is; R<sup>2</sup> een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een

- cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, 3-hydroxy-2-methylprop-2-yl, 2-hydroxy-2-methylpropyl of trifluormethyl is;
- 5 (Y) A  $-CH_2-$  is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1-C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een trifluormethoxygroep, een di( $C_1-C_3$ )alkylaminogroep, een  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één zuurstofatoom bevat;  $R^2$  een tert-butylgroep, een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 20 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een  $C_1-C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een 30 fenylgroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep;
- (Z) A een  $-CH_2-$  is; B een koolstofatoom is;  $R^1$  een  $C_1-C_2$  alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di( $C_1-C_3$ )alkylaminogroep, een 35  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat en een alkyl-

gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één  
 stikstofatoom bevat;  $R^2$  een 2,2-dimethylpropylgroep,  
 een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethyl-  
 pentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep,  
 5 een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-  
 dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep,  
 een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclo-  
 propyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)-  
 methylgroep is; en  $R^3$  een arylgroep, een cycloalkyl-  
 10 groep, een heterocyclylgroep of een  $C_1$ - $C_6$  alkylgroep  
 is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep  
 ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3  
 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
 staande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een  
 15 fenylgroep, een  $C_1$ - $C_4$  alkoxygroep, een aminogroep, een  
 $C_1$ - $C_4$  alkylaminogroep en een di( $C_1$ - $C_4$  alkyl)aminogroep;  
 (AA) A een binding is; B een stikstofatoom of een stik-  
 stofatoom is;  $R^1$  een  $C_1$ - $C_2$  alkylgroep is, gesubstitu-  
 eerd met één substituent gekozen uit de groep be-  
 20 staande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een  
 trifluormethoxygroep, een di( $C_1$ - $C_3$ )alkylaminogroep,  
 een  $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde  
 $C_3$ - $C_5$  cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten  
 minste één stikstof- of zuurstofatoom bevat, een  
 25 alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten min-  
 ste één stikstof- of zuurstofatoom bevat en een hy-  
 droxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten min-  
 ste één zuurstofatoom bevat;  $R^2$  een tert-butylgroep,  
 een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutyl-  
 30 groep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-  
 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethyl-  
 cyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep,  
 een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethyl-  
 groep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een  
 35 (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en  $R^3$  een aryl-  
 groep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of  
 een  $C_1$ - $C_6$  alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en

- genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- (BB) A een binding is; B een stikstofatoom is; R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een isopropylgroep, een methoxygroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylaminogroep, een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat, en een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep die ten minste één stikstofatoom bevat; R<sup>2</sup> een 2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2-dimethylbutylgroep, een 2,4,4-trimethylpentylgroep, een 3-methoxy-2,2-dimethylpropylgroep, een 2,2,3,3-tetramethylcyclopropylgroep, een 2,2-dimethylcyclopropylgroep, een cyclopropylmethylgroep, een cyclopentylmethylgroep, een (1-methylcyclopropyl)methylgroep en een (1-methylcyclopentyl)methylgroep is; en R<sup>3</sup> een arylgroep, een cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep of een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylgroep is, waarbij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep;
- Eén uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:
- 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool;
- 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazool;
- 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(trifluormethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool;

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-benzimidazool;

5 2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-dimethylethaanamine; en

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(fenylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

10 Eén uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

15 2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;

2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool;

4-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol;

20 1-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol;

2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;

4-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol;

25 2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylethaanamine;

2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;

30 2-tert-butyl-5-[(isopropylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;

2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;

1-{[2-tert-butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol; en

35 2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

Eén uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft een verbinding gekozen uit de groep bestaande uit:

- 2-{-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol;
- 1-{-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;
- 2-{-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol;
- 1-{-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;
- 1-{-2-tert-butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol;
- 2-{-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol;
- 1-{-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;
- 2-tert-butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 2-tert-butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine
- 4-{-2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol; en
- 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

- Farmaceutisch aanvaardbare zouten van een verbinding met formule (I) omvatten de zuuradditie (waaronder dizouten) daarvan.

Geschikte zuuradditiesouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de

acetaat-, asparagaat-, benzoaat-, besylaat-, bicarbo-  
 naat/carbonaat-, bisulfaat/sulfaat-, boraat-, camsylaat-,  
 citraat-, edisylaat-, esylaat-, formiaat-, fumaraat-, glu-  
 ceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hi-  
 5 benzaat-, hydrochloride/chloride-, hydrobromide/bromide-,  
 hydrojodide/jodide-, isethionaat-, lactaat-, malaat-, ma-  
 leaat-, malonaat-, mesylaat-, methylsulfaat-, naftylaat-,  
 2-napsylaat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-,  
 palmitaat-, pamoaat-, fosfaat/waterstoffosfaat/diwater-  
 10 stoffosfaat-, saccharaat-, steeraat-, succinaat-, tar-  
 traat-, tosylaat- en trifluoracetaatzouten.

Voor een overzicht van geschikte zouten, zie "Hand-  
 book of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, en  
 Use" door Stahl en Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Duits-  
 15 land, 2002). Een farmaceutisch aanvaardbaar zout van een  
 verbinding met formule (I) kan gemakkelijk worden bereid  
 door oplossingen van de verbinding met formule (I) en het  
 gewenste zuur of de gewenste base met elkaar te mengen,  
 zoals geschikt. Het zout kan uit oplossing precipiteren en  
 20 worden opgevangen door filtratie of kan worden gewonnen  
 door verdamping van het oplosmiddel. De mate van ionisatie  
 in het zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot  
 vrijwel niet-geïoniseerd.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen voorkom-  
 25 men in zowel ongesolvateerde als gesolvateerde vormen. De  
 term "solvaat" wordt hierin gebruikt om een moleculair  
 complex te beschrijven, dat een verbinding volgens de uit-  
 vinding en één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplos-  
 middelmoleculen, bijvoorbeeld, ethanol omvat. De term "hy-  
 30 draat" wordt gebruikt als genoemd oplosmiddel water is.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uit-  
 vinding omvatten hydraten en solvaten waar het kristalli-  
 satieoplosmiddel isotoop gesubstitueerd kan zijn, b.v.  
 D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-aceton, d<sub>6</sub>-DMSO.

35 Omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn com-  
 plexen zoals clathraten, geneesmiddel-gastheerinsluitings-  
 complexen waarbij, in tegenstelling tot de hiervoor ge-

noemde solvaten, het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Ook omvat worden complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische bestanddelen bevatten welke in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden kunnen zijn. De resulterende complexen kunnen geïoniseerd, gedeeltelijk geïoniseerd of niet-geïoniseerd zijn. Voor een overzicht van dergelijke complexen, zie J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 door Haleblian (augustus 1975).

Hierna omvatten alle verwijzingen naar een verbinding met formule (I) verwijzingen naar zouten en complexen daarvan en naar solvaten en complexen van zouten daarvan.

De term "verbinding volgens de uitvinding" of "verbindingen volgens de uitvinding" betreffen, tenzij anderszins aangeduid, een verbinding met formule (I) zoals hiervoor gedefinieerd, polymorfen, prodrugs en isomeren daarvan (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren) zoals hierna gedefinieerd en isotoop-gelabelde verbindingen met formule (I).

Ook binnen de omvang van de uitvinding zijn zogenaamde "prodrugs" van de verbindingen met formule (I). Aldus kunnen bepaalde derivaten van verbindingen met formule (I) welke weinig of geen farmacologische activiteit zelf hebben, indien toegediend in of op het lichaam, worden omgezet in verbindingen met formule (I) met de gewenste activiteit, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid als "prodrugs". Verdere informatie over het gebruik van prodrugs kan worden gevonden in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", band 14, ACS Symposium Series (T Higuchi en W Stella) en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (red. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs volgens de uitvinding kunnen, bijvoorbeeld, worden geproduceerd door geschikte functionaliteiten aanwezig in de verbindingen met formule (I) te vervangen door bepaalde delen, de vakman bekend als "pro-delen" zoals

bijvoorbeeld beschreven in "Design of Prodrugs" door H Bundgaard (Elsevier, 1985). Sommige voorbeelden van prodrugs volgens de uitvinding omvatten:

5 (i) waar de verbinding met formule (I) een alcoholfunctionaliteit (-OH) bevat, en ether daarvan, bijvoorbeeld, vervanging van de waterstof door (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxymethyl; en

10 (ii) waar de verbinding met formule (I) een primaire of secundaire aminofunctionaliteit (-NH<sub>2</sub> of -NHR waarbij R ≠ H) is, een amide daarvan, bijvoorbeeld vervanging van één of beide waterstoffen door (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkanoyl).

Verdere voorbeelden van vervangingsgroepen volgens de voorgaande voorbeelden en voorbeelden van andere prodrugtypes kunnen worden gevonden in de hiervoor genoemde referenties.

15 Tenslotte kunnen bepaalde verbindingen met formule (I) zelf werken als prodrugs van andere verbindingen met formule (I).

20 Verbindingen met formule (I) die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen voorkomen als twee of meer stereo-isomeren. Waar de verbinding bijvoorbeeld een keto- of oximgroep of een aromatisch deel bevat, kan tautomere isomerie ("tautomerie") voorkomen. Er volgt uit dat een enkelvoudige verbinding meer dan één type isomerie

25 kan vertonen.

Omvat binnen de omvang van de onderhavige uitvinding zijn alle stereo-isomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbinding met formule (I), waaronder verbindingen die meer dan één type isomerie vertonen, en

30 mengsels van één of meer daarvan. Ook omvat zijn zuuradditie-zouten waarbij het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld, D-lactaat of L-lysine, of racemisch, bijvoorbeeld, DL-tartraat of DL-arginine.

35 Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese uit een geschikte optisch zuivere voorloper of resolutie van het racemaat (of het racemaat van een zout of deri-

vaat) met behulp van, bijvoorbeeld, chirale hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC).

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

Chirale verbindingen volgens de uitvinding (en chirale voorlopers daarvan) kunnen worden verkregen in enantiomeer-verrijkte vorm met behulp van chromatografie, in het algemeen HPLC, op een asymmetrische hars met een mobiele fase bestaande uit een koolwaterstof, in het algemeen heptaan of hexaan, die 0 tot 50 % isopropanol, in het algemeen 2 tot 20 %, en 0 tot 5 % van een alkylamine, in het algemeen 0,1 % diethylamine, bevat. Concentratie van het eluaat levert het verrijkte mengsel.

Stereo-isomere conglomeraten kunnen worden gescheiden met behulp van conventionele technieken, de vakman bekend - zie, bijvoorbeeld, "Stereochemistry of Organic Compounds" door E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare isotoop-gelabelde verbindingen met formule (I) waarbij één of meer atomen zijn vervangen door atomen met hetzelfde atoomnummer, maar een atoommassa of massagetal verschillend van de atoommassa of het massagetal gewoonlijk gevonden in de natuur.

Voorbeelden van isotopen geschikt voor insluiting in de verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, zoals  $^2\text{H}$  en  $^3\text{H}$ , koolstof, zoals  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  en  $^{14}\text{C}$ , chloor, zoals  $^{36}\text{Cl}$ , fluor, zoals  $^{18}\text{F}$ , jodium, zoals  $^{123}\text{I}$

en  $^{125}\text{I}$ , stikstof, zoals  $^{13}\text{N}$  en  $^{15}\text{N}$ , zuurstof, zoals  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  en  $^{18}\text{O}$ , fosfor, zoals  $^{32}\text{P}$  en zwavel, zoals  $^{35}\text{S}$ .

Bepaalde isotoop-gelabelde verbindingen met formule (I), bijvoorbeeld, die welke een radioactief isotoop opne-  
5 men, zijn nuttig bij geneesmiddel- en/of weefselverde-  
lingsonderzoeken. De radioactieve isotopen tritium, d.w.z.  $^3\text{H}$ , en koolstof-14, d.w.z.  $^{14}\text{C}$ , zijn bijzonder nuttig voor dit doel met het oog op het gemak van opname ervan en gemakkelijke middelen van detectie.

10 Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, d.w.z.  $^2\text{H}$ , kunnen bepaalde therapeutische voordelen leveren resulterend uit grotere metabole stabiliteit, bijvoorbeeld verhoogde in vivo halfwaardetijd of verminderde do-  
seringsvereisten, en kunnen derhalve onder sommige omstan-  
15 digheden de voorkeur hebben.

Substitutie met positron emitterende isotopen, zoals  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  en  $^{13}\text{N}$ , kunnen nuttig zijn bij Positron Emissie Topografie (PET) onderzoeken voor het onderzoeken van sub-  
straat-receptorbezettingsgraad.

20 Isotoop-gelabelde verbindingen met formule (I) kunnen in het algemeen worden bereid met behulp van de vakman bekende conventionele technieken of door werkwijzen analoog aan die beschreven in de bijgevoegde Voorbeelden en Berei-  
dingen met behulp van een geschikt isotoop-gelabeld rea-  
25 gens in plaats van het eerder toegepaste niet-gelabelde reagens.

Alle verbindingen met de formule (I) kunnen worden bereid met behulp van de procedures beschreven in de hier-  
onder gepresenteerde algemene methoden of door de speci-  
30 fieke methoden beschreven in de Voorbeeldensectie en de Bereidingensectie, of door routinemodificaties daarvan. De onderhavige uitvinding omvat ook één of meer van deze werkwijzen voor het bereiden van de verbindingen met for-  
mule (I), naast alle nieuwe daarin gebruikte tussenproduc-  
35 ten.

## Algemene synthese

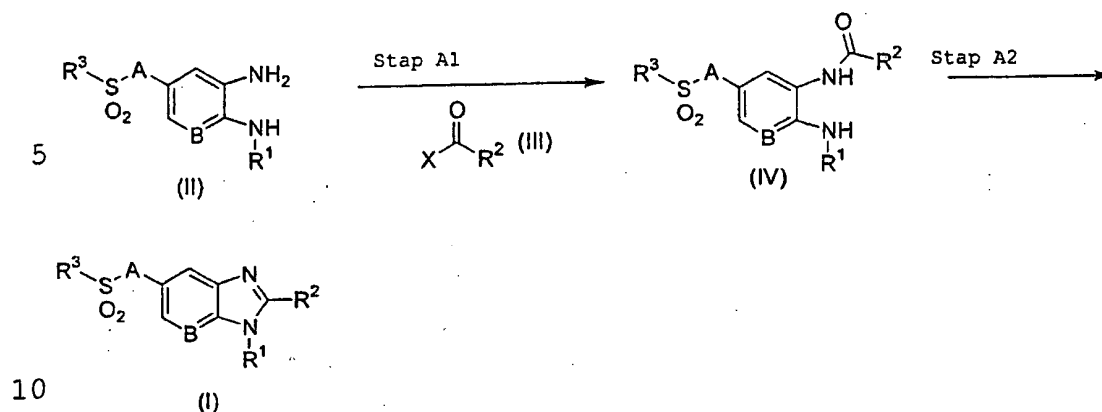
De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden bereid met behulp van een verscheidenheid aan werkwijzen algemeen bekend voor de bereiding van verbindingen van dit type, bijvoorbeeld zoals getoond in de volgende Methoden A tot E.

De volgende Methoden A en B illustreren de bereiding van verbindingen met formule (I). Methoden C tot en met E illustreren de bereiding van diverse tussenproducten.

Tenzij anderszins aangegeven, zijn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A en B in de volgende Methoden zoals hierboven gedefinieerd. De term "beschermende groep", zoals hierna gebruikt, betekent een hydroxy-, carboxy- of amino-beschermende groep. Type-rende hydroxy-, carboxy- of amino-beschermende groepen worden beschreven in Protective Groups in Organic Synthesis, geredigeerd door T.W. Green c.s. (John Wiley & Sons, 1999). Alle uitgangsmaterialen in de volgende algemene syntheses kunnen commercieel verkrijgbaar zijn of worden verkregen met behulp van de vakman bekende conventionele methoden, zoals Journal of Organic Chemistry, 48(4), 604-5; 1983, Canadian Journal of Chemistry, 62(8), 1544-7; 1984, Chemical & Environmental Research, 11(1 & 2), 63-75; 2002, en Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 38(10), 2853-8; 1990, waarvan de beschrijvingen hierin door verwijzing worden opgenomen.

### Methode A

Dit illustreert de bereiding van verbindingen met formule (I).

Reactieschema A

In Reactieschema A is X een hydroxygroep of een vertrekkende groep.

De term "vertrekkende groep", zoals hierin gebruikt, betekent een groep in staat te worden gesubstitueerd door nucleofiele groepen, zoals een hydroxygroep, aminen of carboanionen en voorbeelden van dergelijke vertrekkende groepen omvatten halogeenatomen, een alkylsulfonylgroep en een arylsulfonylgroep. Van deze hebben een chlooratoom, een methylsulfonylgroep, een trifluormethylsulfonylgroep en 4-methylfenylsulfonylgroep de voorkeur.

Stap A1

In deze stap wordt de verbinding met formule (IV) bereid door (Ala) nucleofiele substitutie of (Alb) condensatiereactie van de verbinding met formule (II), welke kan worden bereid met behulp van de volgende methode C of D, met de verbinding met formule (III), welke commercieel verkrijgbaar is of wordt verkregen met behulp van de vakman bekende conventionele methoden.

(Ala) nucleofiele substitutie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het oplosmiddel dat moet worden toegepast, met dien verstande dat het geen nadelig

effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosfortriamide; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; en ester, zoals ethylacetaat en methylacetaat. Van deze oplosmiddelen hebben esters de voorkeur; ethylacetaat heeft meer voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De reactietemperatuur die de voorkeur heeft zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal echter een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

#### (Alb) condensatiereactie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect op de reactie of de betrokken reagentia heeft en dat het reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: alifatische koolwaterstoffen, zoals hexaan, heptaan en petroleumether; gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers, zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen, amiden, zoals formamide,

N,N-dimethylformamide en N,N-dimethylaceetamide; ethers, zoals diethylether, diisopropylether en tetrahydrofuran; en nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril. Van deze oplosmiddelen hebben ethers de voorkeur; tetrahydrofuran  
 5 heeft meer voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een condensatiemiddel. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste condensatiemiddelen, en elke condensatiemiddel gebruikelijk toegepast bij reacties van  
 10 dit type kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke condensatiemiddelen omvatten: azodicarbonzuurdi-lageralkylester-trifenylfosfine, zoals diethylazodicarboxylaat-trifenylfosfine; 2-halogeën-1-lageralkylpyridiumhalogeniden, zoals 2-chloor-1-methylpyridiniumjodide; diarylfosforylaziden, zoals difenylfosforylazide  
 15 (DPPA); chloorformiaten, zoals ethylchloorformiaat en isobutylchloorformiaat; fosforylchloriden, zoals diethylfosforylchloride; fosforcyanidaten, zoals diethylfosforcyanidaat (DEPC); imidazoolderivaten, zoals N,N'-carbonyldiimidazool (CDI); carbodiimidederivaten, zoals N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en 1-ethyl-3-(tri-dimethylamino-propyl)carbodiimidehydrochloride (EDAPC); en sulfonylchloridederivaten, zoals 2,4,6-triisopropylbenzeensulfonylchloride. Van deze heeft EDAPC de voorkeur.

25 Reagentia, zoals N-hydroxysuccinimide (HONSu), 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine (HOObt) en N-hydroxybenzotriazool (HOBt), kunnen voor deze stap worden toegepast. Van deze heeft HOBt de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd in aanwezigheid van  
 30 base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de gebruikte basen, en elke base gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline,  
 35 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-

methypyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Van deze heeft N-methylmorpholine  
5 de voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het  
10 oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer -78°C tot ongeveer 120°C. De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de  
15 aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

20

#### Stap A2

In deze stap wordt de gewenste verbinding met formule (I) bereid door het met warmte behandelen van de verbinding met formule (IV) bereid zoals beschreven in Stap A1.  
25

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect op  
30 de reactie of de betrokken reagentia heeft en dat het reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosfortriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; en ester, zoals ethylacetaat en methylacetaat. Van deze oplosmiddelen hebben alcoholen  
35

en esters de voorkeur; ethanol en ethylacetaat hebben meer voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een zuur of base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste zuren of basen, en alle gebruikelijk toegepast bij reacties van dit type kunnen evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke zuren of basen omvatten: zuren, zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of p-tolueensulfonzuur; en alkalimetaalhydroxiden, zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide. Van deze hebben p-tolueensulfonzuur en natriumhydroxide de voorkeur.

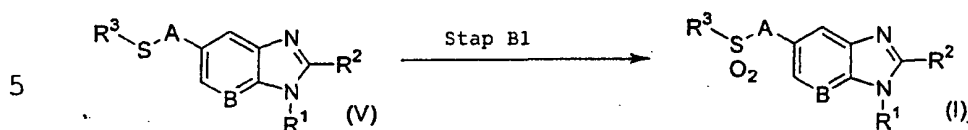
De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 120°C. De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

Bij deze reactie kan microgolf worden toegepast om de reactie te versnellen. In het geval van het toepassen van microgolf, kan de reactie bij een temperatuur zijn van ongeveer 0°C tot ongeveer 130°C en de reactieduur van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 12 uur zal gewoonlijk voldoende zijn.

#### Methode B

35

Dit illustreert de bereiding van verbindingen met formule (I).

Reactieschema B10 Stap B1

In deze stap wordt de gewenste verbinding met formule (I) bereid door oxidatie van de verbinding met formule (V), welke kan worden bereid met behulp van de volgende methode E.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat deze reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: alifatische koolwaterstoffen, zoals hexaan, heptaan en petroleumether; gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; en aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen. Van deze oplosmiddelen hebben gehalogeneerde koolwaterstoffen de voorkeur; dichloormethaan heeft meer voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een oxidatiemiddel. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste oxidatiemiddelen, en elk oxidatiemiddel gewoonlijk gebruikt in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke oxidatiemiddelen omvatten: jodiumoxidatiemiddelen met hoge valentie, zoals  $\text{NaIO}_4$  of 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjoodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin perjodinaan); of perzu-

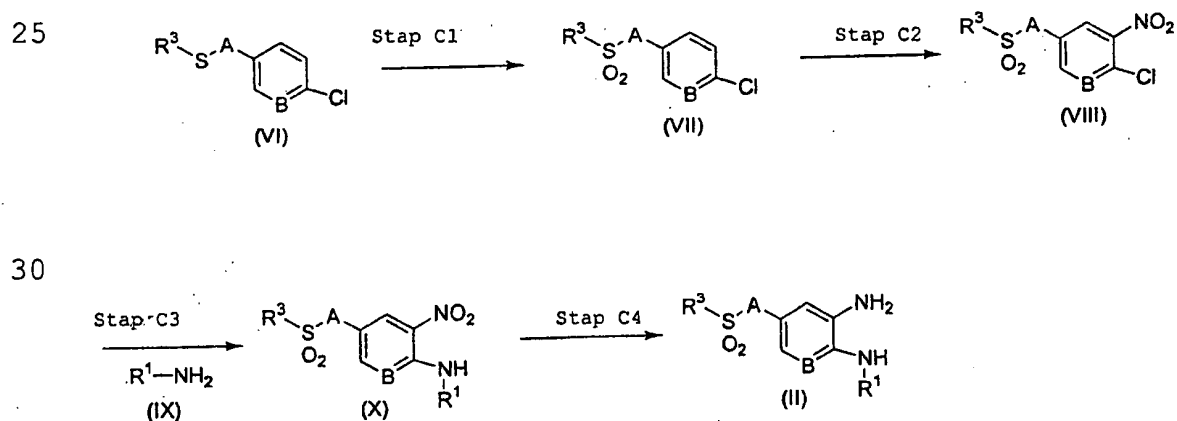
ren, zoals  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOOH}$  of m-chloorperbenzoëzuur (mCPBA). Van deze heeft mCPBA de voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject van temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De reactietemperatuur die de voorkeur heeft zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^\circ\text{C}$  tot ongeveer  $120^\circ\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

#### Methode C

Dit illustreert de bereiding van de verbindingen met formule (II).

#### Reactieschema C



Stap C1

In deze stap wordt de verbinding met formule (VII) bereid door oxidatie van de verbinding met formule (VI),  
5 welke commercieel verkrijgbaar is of wordt verkregen met behulp van de vakman bekende conventionele methoden. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in Stap B1.

10 Stap C2

In deze stap wordt de verbinding met formule (VIII) bereid door nitrering van de verbinding met formule (VII) bereid zoals beschreven in Stap C1.

15 De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in het mengsel van geconcentreerd salpeterzuur en geconcentreerd zwavelzuur of het mengsel van kaliumnitraat en zwavelzuur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan  
20 temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een  
25 temperatuur van ongeveer -78°C tot ongeveer 120°C. De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven  
30 geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

Stap C3

35

In deze stap wordt de verbinding met formule (X) bereid door reactie van de verbinding met formule (VIII) be-

reid zoals beschreven in Stap C2 met de verbinding met formule (IX), welke commercieel verkrijgbaar is of wordt verkregen met behulp van de vakman bekende conventionele methoden.

5 De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat dit geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit  
10 reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosfortriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals  
15 acetonitril en benzonitril; en sulfoxiden, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan. Van deze oplosmiddelen hebben alcoholen de voorkeur; ethanol heeft meer voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet  
20 kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd  
25 vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode  
30 van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

Bij deze reactie kan microgolf worden toegepast om de reactie te versnellen. In het geval van het toepassen van microgolf kan de reactie zijn bij een temperatuur van ongeveer  $0^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $130^{\circ}\text{C}$  en zal de reactietijd van  
35 ongeveer 5 minuten tot ongeveer 12 uur gewoonlijk voldoende zijn.

Stap C4

In deze stap wordt de verbinding met formule (II) bereid door reductie van de nitrogroep van de verbinding met formule (X) bereid zoals beschreven in Stap C3.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen en toluen; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; en esters, zoals ethylacetaat. Van deze oplosmiddelen hebben methanol, ethanol en het mengsel van methanol en ethylacetaat de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een reductiemiddel. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste reductiemiddelen, en elk reductiemiddel gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke reductiemiddelen omvatten: combinaties van waterstofgas en een katalysator zoals palladium-kool, platina en Raney-nikkel; en een combinatie van zink en chloorwaterstofzuur. Van deze heeft palladium-kool de voorkeur. In het geval van het toepassen van palladium-kool, varieert de druk van waterstofgas bij voorkeur van ongeveer 1 atmosfeer tot ongeveer 4 atmosfeer.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd

vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven  
 5 geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

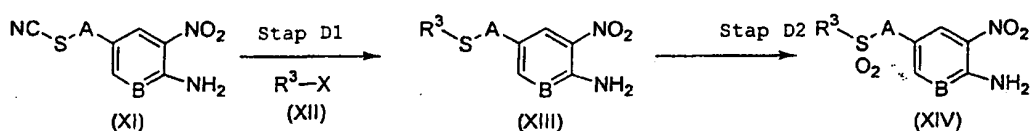
#### Methode D

10

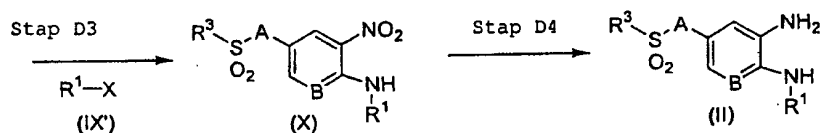
Dit illustreert de bereiding van verbindingen met formule (II).

#### Reactieschema D

15



20



25

In Reactieschema D is X zoals hierboven gedefinieerd.

#### 30 Stap D1

In deze stap wordt de verbinding met formule (XIII) bereid door reactie van de verbinding met formule (XI), welke commercieel verkrijgbaar is of wordt verkregen met  
 35 behulp van de vakman bekende conventionele methoden, met de verbinding met formule (XII), welke commercieel verkrijgbaar is.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers, zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan; amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosfortriamide, nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; en alcoholen, zoals methanol, ethanol en isopropanol. Van deze heeft een alcohol de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste basen, en elke base gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalalkoxiden, zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kalium-t-butoxide; alkalimetaalhydroxide zoals kaliumhydroxide en natriumhydroxide; en aminen, zoals N-methylmorfoline, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-een (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octaan (DABCO) en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een (DBU). Van deze hebben alkalimetaalhydroxiden de voorkeur; kaliumhydroxide heeft meer voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het

oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

De volgende stappen D2 en D3 zijn uitwisselbaar. Derhalve kan, afhankelijk van de aard van de verbinding, oxidatie van sulfide worden toegepast na de reactie met de verbinding met de formule (IX).

15

#### Stap D2

In deze stap wordt de verbinding met formule (XIV) bereid door oxidatie van de verbinding met formule (XIII) bereid zoals beschreven in stap D1. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in Stap B1.

#### Stap D3

25

In deze stap wordt de verbinding met formule (X) bereid door reactie van de verbinding met formule (XIV) bereid zoals beschreven in Stap D2 met de verbinding met formule (IX'), welke commercieel verkrijgbaar is.

30

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide

35

en hexamethylfosfortriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; en sulfoxiden, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan. Van deze oplosmiddelen hebben amiden de voorkeur; N,N-dimethylformamide heeft meer voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste basen, en elke base gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydriden, zoals lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden, zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kalium-t-butoxide; alkalimetaalhydroxide zoals kaliumhydroxide en natriumhydroxide; en aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-een (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octaan (DABCO) en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een (DBU). Van deze hebben alkalimetaalhydriden de voorkeur; natriumhydride heeft meer voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer -78°C tot ongeveer 120°C. De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van

ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk echter voldoende zijn.

#### Stap D4

5

In deze stap wordt de verbinding met formule (II) bereid door reductie van de verbinding met formule (X) bereid zoals beschreven in Stap D3. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in

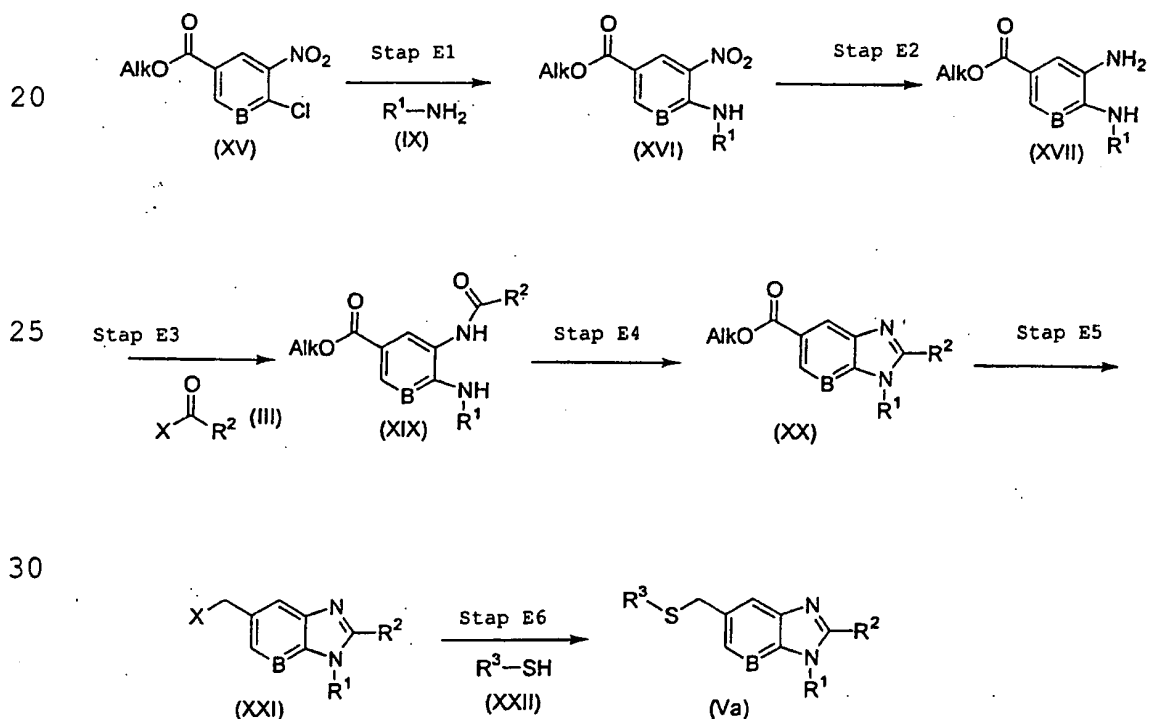
10 Stap C4.

#### Methode E

Dit illustreert de bereiding van verbindingen met

15 formule (V) waarbij A -CH<sub>2</sub>- is.

#### Reactieschema E



In Reactieschema E is Alk een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, bij voorkeur methyl, en is X zoals hierboven gedefinieerd.

Stap E1 en E2

5

In deze stap wordt de verbinding met formule (XVII) bereid door reactie van de verbinding met formule (XV), welke commercieel verkrijgbaar is of wordt verkregen met behulp van de vakman algemeen bekende conventionele methoden, met de verbinding met formule (IX), welke commercieel verkrijgbaar is en de reductie van de resulterende verbinding. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in Stappen C3 en C4.

15 

Stap E3 en E4

In deze stap wordt de verbinding met formule (XX) bereid door reactie van de verbinding met formule (XVII) bereid zoals beschreven in Stap E2 met de verbinding met formule (III), welke commercieel verkrijgbaar is en het met warmte behandelen van de resulterende verbinding. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in Stappen A1 en A2.

25 

Stap E5

In deze stap wordt de verbinding met formule (XXI) bereid door (E5a) reductie van de verbinding met formule (XX) bereid zoals beschreven in Stap E4 en (E5b) nucleofiele substitutie van de resulterende verbinding.

(E5a) reductie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat dit geen nadelig effect heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit

reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: alifatische koolwaterstoffen, zoals hexaan, heptaan en petroleumether; ethers, zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan; en aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen. Van deze oplosmiddelen heeft tetrahydrofuran de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een reductiemiddel. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste reductiemiddelen, en elke reductiemiddel gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke reductiemiddelen omvatten: boraanreagentia, zoals boraan-tetrahydrofurancomplex, boraan-dimethylsulfidecomplex (BMS) en 9-borabicyclo[3,3,1]nonaan (9-BBN); en hydrideverbindingen zoals lithiaaluminiumhydride en diisobutylaluminiumhydride. Van deze heeft lithiaaluminiumhydride de voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepaste oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur echter gewoonlijk voldoende zijn.

#### (E5b) nucleofiele substitutie

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van het reagens. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste reagentia, en elk reagens gebruikelijk

toegepast in reacties van dit type kan eventueel hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke reagentia omvatten; methaansulfonylchloride (MsCl), trifluormethaansulfonylchloride en tolu eensulfonylchloride (TsCl). Van deze  
 5 heeft MsCl de voorkeur.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect  
 10 heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; en ethers, zoals  
 15 diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan. Van deze oplosmiddelen heeft dichloormethaan de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van  
 20 de toegepaste basen, en elke base gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline,  
 25 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-een (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octaan (DABCO) en 1,8-diazabicyclo-  
 30 [5.4.0]undec-7-een (DBU). Van deze heeft triethylamine de voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietempera-  
 35 tuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een

temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel.

- 5 Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

10 Stap E6

In deze stap wordt de verbinding met formule (Va) bereid door reactie van de verbinding met formule (XXI) bereid zoals beschreven in Stap E5 met de verbinding met  
15 formule (XXII), welke commercieel verkrijgbaar is.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bewerkstelligd in aanwezigheid van oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking op de aard van het toe te passen oplosmiddel, met dien verstande dat het geen nadelig effect  
20 heeft op de reactie of de betrokken reagentia en dat dit reagentia ten minste in enige mate kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosfortriamide; alcoholen, zoals methanol,  
25 ethanol; propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; en sulfoxide, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan. Van deze oplosmiddelen hebben amiden de voorkeur; N,N-dimethylformamide heeft meer voorkeur.

30 De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base. Er is evenzo geen bepaalde beperking op de aard van de toegepaste basen, en elke base gebruikelijk toegepast in reacties van dit type kan evenzo hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydriden, zoals lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride;  
35 alkalimetaalalkoxiden, zoals natriummethoxide, natriummethoxide en kalium-t-butoxide; alkalimetaalalkoxiden,

zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kalium-t-but-oxide; alkalimetaalhydroxide, zoals kaliumhydroxide en natriumhydroxide; en aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, chinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-een (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octaan (DABCO) en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een (DBU). Van deze hebben alkalimetaalhydriden de voorkeur; natriumhydride heeft meer voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden over een ruim traject aan temperaturen, en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal afhangen van zulke factoren als de aard van het oplosmiddel, en de uitgangsmaterialen. In het algemeen is het echter geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer  $-78^{\circ}\text{C}$  tot ongeveer  $120^{\circ}\text{C}$ . De tijd vereist voor de reactie kan ook ruim variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de toegepaste uitgangsmaterialen en oplosmiddel. Mits de reactie wordt bewerkstelligd onder de hierboven geschetste voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

De verbindingen met formule (I), en de tussenproducten hierboven genoemde bereidingsmethoden kunnen worden geïsoleerd en gezuiverd met behulp van conventionele procedures, zoals destillatie, omkristallisatie of chromatografische zuivering.

Verbindingen volgens de uitvinding bedoeld voor farmaceutisch gebruik kunnen worden toegediend als kristallijne of amorfe producten. Deze kunnen bijvoorbeeld worden verkregen als vaste propfen, poeders of films met behulp van methoden zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of verdampend drogen. Microgolfdrogen of

radiofrequentiedrogen kunnen voor dit doel worden gebruikt.

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

Farmaceutische preparaten geschikt voor de aflevering van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding en methoden voor de bereiding ervan zullen de vakman gemakkelijk duidelijk worden. Dergelijke preparaten en werkwijzen  
20 voor de bereiding ervan kunnen bijvoorbeeld worden gevonden in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19<sup>e</sup> uitgave (Mack Publishing Company, 1995).

#### ORALE TOEDIENING

25

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

Formuleringen geschikt voor orale toediening omvatten vaste formuleringen zoals, bijvoorbeeld, tabletten, capsules die deeltjesvormige stoffen, vloeistoffen of poeders  
35 bevatten, zuigtabletten (waaronder vloeistof-gevulde), kauwgommen, multi- en nanodeeltjesvormige stoffen, gels,

vaste oplossing, liposoom, films (waaronder slijmvlieshechtende), ovules, sprays en vloeibare formuleringen.

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

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

Voor tablettdoseringsvormen kan, afhankelijk van dosis, het geneesmiddel ongeveer 1 gew.% tot ongeveer 80 gew.% van de doseringsvorm, meer in het algemeen ongeveer 5 gew.% tot ongeveer 60 gew.% van de doseringsvorm opmaken. Behalve het geneesmiddel bevatten tabletten in het algemeen een desintegratiemiddel. Voorbeelden van desintegratiemiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijne cellulose, lagerealkyl-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegelatiniseerde zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen zal het desintegratiemiddel ongeveer 1 gew.% tot ongeveer 25 gew.%, bij voorkeur ongeveer 5 gew.% tot ongeveer 20 gew.% van de doseringsvorm omvatten.

Bindmiddelen worden in het algemeen toegepast om cohesiekwaliteiten te geven aan een tabletformulering. Geschikte bindmiddelen omvatten microkristallijne cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en synthetische gommen, polyvinylpyrrolidon, voorgegelatiniseerde zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethyl-

cellulose. Tabletten kunnen ook verdunningsmiddelen bevatten, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microkristallijne cellulose, zetmeel en dibasisch calciumfosfaatdihydraat.

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

Tabletten bevatten in het algemeen ook smeermiddelen zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearyl-fumaraat, en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Smeermiddelen omvatten in het algemeen ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.%, bij voorkeur ongeveer 0,5 gew.% tot ongeveer 3 gew.% van de tablet.

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

Illustreerende tabletten bevatten tot ongeveer 80 % geneesmiddel, ongeveer 10 gew.% tot ongeveer 90 gew.% bindmiddel, ongeveer 0 gew.% tot ongeveer 85 gew.% verdunningsmiddel, ongeveer 2 gew.% tot ongeveer 10 gew.% desintegratiemiddel, en ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.% smeermiddel.

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

De formulering van tabletten wordt besproken in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, band 1", door H.

Lieberman en L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Vaste formuleringen voor orale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, voortdurende, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

Geschikte gemodificeerde afgifteformuleringen voor de doeleinden van de uitvinding worden beschreven in Amerikaans octrooischrift nr. 6.103.864. Details van andere geschikte afgiftetechnologieën zoals hoge-energiedispersies en osmotische en beklede deeltjes kunnen worden gevonden in Verma c.s., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). De toepassing van kauwgom om geregelde afgifte te bereiken wordt beschreven in WO 00/35298.

#### PARENTERALE TOEDIENING

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

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

De bereiding van parenterale formuleringen onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door lyofilisatie, kan

gemakkelijk worden bewerkstelligd met behulp van de vakman algemeen bekende standaard farmaceutische technieken.

De oplosbaarheid van verbinding met formule (I) toegepast bij de bereiding van parenterale oplossingen kan worden verhoogd door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken, zoals de opname van oplosbaarheid versterkende middelen.

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

## 20 TOPISCHE TOEDIENING

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook topisch worden toegediend aan de huid of slijmvlies, dat wil zeggen, dermaal of transdermaal. Typerende formuleringen voor dit doel omvatten gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stoffende poeders, verbanden, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, bandages en micro-emulsies. Liposomen kunnen ook worden toegepast. Typerende dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibare vaseline, witte vaseline, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratieversterkers kunnen worden opgenomen - zie, bijvoorbeeld, J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 door Finnin en Morgan (oktober 1999).

Andere middelen van topische toediening omvatten aflevering door elektroporatie, iontoforese, fonoforese, so-

noforese en micronaald of naaldvrije (b.v. Powderject™, Bioject™, enz.) injectie.

Formuleringen voor topische toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten ver-  
 5 traagde, voortdurende, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

#### GEÏNHALEERDE/INTRANASALE TOEDIENING

10

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie worden toegediend, in het algemeen in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen, als een mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, of als een gemengd bestanddeeldeeltjes, bijvoorbeeld, gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine) uit een  
 15 droog-poederinhalator of als een aërosolspray uit een onder druk staand houder, pomp, spray, atomiseerapparaat (bij voorkeur een atomiseerapparaat dat elektrohydrodynamica gebruikt om een fijne mist te produceren), of vernevelaar, met of zonder de toepassing van een geschikt drijfmiddel, zoals 1,1,1,12-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasaal gebruik kan het poeder een biohechtend middel omvatten, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrine.  
 20 25

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

35 Voorafgaande aan toepassing in een droogpoeder- of suspensieformulering, wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een afmeting geschikt voor aflevering door

inhalatie (in het algemeen kleiner dan 5 micron). Dit kan worden bereikt met behulp van elke geschikte verkleiningsmethode, zoals spiraalstraalmalen, fluïde bed straalmalen, superkritisch fluïdum verwerken om nanodeeltjes te vormen, hoge druk homogenisatie, of sproeidrogen.

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

Een geschikte oplossingformulering voor toepassing in een atomiseerapparaat dat elektrohydrodynamica gebruikt om een fijne mist te produceren kan ongeveer 1 µg tot ongeveer 20 mg van de verbinding volgens de uitvinding bevatten per werking en het werkingsvolume kan variëren van ongeveer 1 µl tot ongeveer 100 µl. Een typerende formulering kan een verbinding met formule (I), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Alternatieve oplosmiddelen die kunnen worden toegepast in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte smaakstoffen, zoals mentol en levomentol, of zoetmiddelen, zoals saccharine of saccharinenatrium, kunnen worden toegevoegd aan die formuleringen volgens de uitvinding bedoeld voor geïnhaleerde/intranasale toediening. Formuleringen voor geïnhaleerde/intranasale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn met behulp van, bijvoorbeeld, poly(DL-melk-coglycolzuur) (PGLA). Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, voortdurende, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van droog-poederinhalatoren en aërosols wordt de doseringseenheid bepaald met behulp van een afsluiter die een afgemeten hoeveelheid aflevert. Eenheden volgens de uitvinding worden in het algemeen gerangschikt om een afgemeten dosis of "puf" af te leveren die ongeveer 1 tot ongeveer 100  $\mu\text{g}$  van de verbinding met formule (I) bevat. De totale dagelijkse dosis zal in het algemeen in het traject zijn van ongeveer 50  $\mu\text{g}$  tot ongeveer 20  $\mu\text{g}$  welke kan worden toegediend in een enkelvoudige dosis of, meer gebruikelijk, als gedeelte doses door de gehele dag.

#### RECTALE/INTRAVAGINALE TOEDIENING

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

Formuleringen voor rectale/vaginale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijk en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde, voortdurende, gepulseerde, geregelde, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

#### OOG/OORTOEDIENING

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook direct aan het oog of oor worden toegediend, in het algemeen in de vorm van druppels van een gemicroniseerde suspensie of oplossing in isotone, pH-bijgestelde, steriele zoutoplossing. Andere formuleringen geschikt voor oog- en oortoediening omvatten zalven, bioafbreekbare (b.v. absorbeerbare gelsponzen, collageen) en niet-bioafbreekbare (b.v. silicone) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of blaasvormige systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een celluloseachtig polymeer,

bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysaccharide-polymeer, bijvoorbeeld gelan-gom, kan worden opgenomen samen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride.

- 5 Dergelijke formuleringen kunnen ook worden afgeleverd met behulp van iontoforese.

Formuleringen voor oog/oortoediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten ver-  
10 traagde, voortdurende, gepulseerde, geregelde, gerichte of geprogrammeerde afgifte.

#### ANDERE TECHNOLOGIEËN

- 15 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire eenheden, zoals cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of polyethyleenglycol-bevattend polymeer, om hun oplosbaarheid, oplossnelheid, smaakmaskering, biobeschikbaarheid en/of  
20 stabiliteit te verbeteren voor toepassing in elk van de hiervoor genoemde wijzen van toediening.

Geneesmiddel-cyclodextrinecomplexen, worden bijvoorbeeld gevonden in het algemeen nuttig te zijn voor de meeste doseringsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluiting- als niet-insluitingcomplexen kunnen worden toege-  
25 past. Als een alternatief voor direct complexering met het geneesmiddel, kan het cyclodextrine worden toegepast als een hulptoevoegmiddel, d.w.z. als een drager, verdunningsmiddel of oplosbaar makende stof. Het meest gebruikelijk  
30 toegepast voor deze doeleinden zijn alfa-, bèta- en gamma-cyclodextrinen, waarvan voorbeelden kunnen worden gevonden in WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.

#### PAKKET VAN ONDERDELEN

35

Voor zover het gewenst kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld voor het

doel van het behandelen van een bepaalde ziekte of aandoening, is het binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding volgens de uitvinding bevat, 5 geschikt kunnen worden gecombineerd in de vorm van een pakket geschikt voor mede-toediening van de preparaten.

Derhalve omvat het pakket volgens de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding met formule (I) volgens de 10 uitvinding bevat, en middelen voor het afzonderlijk houden van genoemde preparaten, zoals een houder, verdeelde fles of verdeeld foliepakket. Een voorbeeld van een dergelijk pakket is het vertrouwde doordrukpak toegepast voor het verpakken van tabletten, capsules en dergelijke.

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

#### DOSERING

25

Voor toediening aan menselijke patiënten is de totale dagelijkse dosis van de verbindingen volgens de uitvinding in het algemeen in het traject van ongeveer 0,05 mg tot ongeveer 100 mg, vanzelfsprekend afhangend van de wijze 30 van toediening, bij voorkeur in het traject van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 50 mg en met meer voorkeur in het traject van ongeveer 0,5 mg tot ongeveer 20 mg. Bijvoorbeeld kan orale toediening een totale dagelijkse dosis van ongeveer 1 mg tot ongeveer 20 mg vereisen, terwijl een intra- 35 veneuze dosis slechts ongeveer 0,5 mg tot ongeveer 10 mg kan vereisen. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend in enkelvoudige of verdeelde doses.

Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde menselijke patiënt met een gewicht van ongeveer 65 kg tot ongeveer 70 kg. De arts zal gemakkelijk in staat zijn doses te bepalen voor patiënten wiens gewicht buiten dit traject valt, zoals kinderen en de ouderen.

Zoals hierboven besproken, vertoont een verbinding volgens de uitvinding CB2-agonistactiviteit. Een CB2-agonist volgens de onderhavige uitvinding kan nuttig worden gecombineerd met een andere farmacologisch actieve verbinding, of met twee of meer farmacologisch actieve verbindingen, in het bijzonder bij de behandeling van kanker, ontstekingsziekten, immunomodulatoire ziekten en maag- en darmaandoeningen. Bijvoorbeeld kan een CB2-agonist, in het bijzonder een verbinding met de formule (I), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, zoals hierboven gedefinieerd, gelijktijdig, achtereenvolgens of afzonderlijk worden toegediend in combinatie met één of meer middelen gekozen uit:

- (i) 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten, b.v. dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron en ramosetron, mitrazapine, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron en indisetron;
- (ii) 5-HT<sub>4</sub>-agonisten, b.v. tegaserod, mosapride, cinitapride en oxtripaan;
- (iii) opioïde analgetica, b.v. morfine, heroïne, hydromorfon, oxymorfon, levorfanol, levallorfan, metadon, meperidine, fentanyl, cocaïne, codeïne, dihydrocodeïne, oxycodon, hydrocodon, propoxyfeen, nalmefeen, nalorfine, naloxon, naltrexon, buprenorfine, butorfanol, nalbufine Modulon® (trimetbutinemalaat), Imodium® (loperamide) en pentazocine;
- (iv) tricyclische antidepressiva, b.v. imipramine, amitriptyline, clomipramine, amoxapine en lofepramine;
- (v) somatostatineanalogen, b.v. octreotide, AN-238 en PTR-3173;

- (vi) anticholinergica, b.v. dicyclomine en hyoscyamine, ipratropiumbromide, ipratropium, tiotropiumbromide;
- (vii) laxeermiddelen, b.v. Trifyba®, Fybogel®, Konsyl®,  
5 Isogel®, Regulan®, Celevac® en Normacol®;
- (viii) vezelproducten, b.v. Metamucil®;
- (ix) antikrampmiddelen, b.v. meberverine;
- (x) dopamineantagonisten, b.v. metoclopramide, domperidon en levosulpiride;
- 10 (xi) cholinergica, b.v. neostigmine, pilocarpine, carbachol;
- (xii) calciumkanaalblokkers, b.v. aranidipine, lacidipine, falodipine, azelnidipine, clinidipine, lomerizine, diltiazem, gallopamil, efonidipine, nisoldipine, amlodipine, lercanidipine, bevantolol, nicardipine, isradipine, benidipine, verapamil, nitrendipine, bamidipine, propafenon, manidipine, bepridil, nifedipine, nilvadipine, nimodipine en fasudil;
- 15 (xiii) Cl-kanaalactivator; b.v. lubiproston;
- 20 (xiv) selectieve serotinineheropnameremmers, b.v. sertraline, escitalopram, fluoxetine, nefazodon, fluvoxamine, citalopram, milnacipran, paroxetine, venlafaxine, tramadol, sibutramine, duloxetine, desvenlafaxine en depoxetine;
- 25 (xv) GABA-agonisten, b.v. gabapentine, topiramaat, cinolazepam, clonazepam, progabide, brotizolam, zopiclon, pregabalin en eszopiclon;
- (xvi) tachykinine (NK) antagonisten, in het bijzonder NK-3, NK-2 en NK-1 antagonisten, b.v.: nepadutant, saredutant, talnetant, ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl(benzyl)-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylfenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridine-1-13-dion (TAK-637), 5[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormethyl)fenyl]ethoxy-3-(4-fluorfenyl)-4-morfolinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (MK-869), lanepitant, dapitant en 3-[[2-methoxy-5-
- 30
- 35

(trifluormethoxy)fenyl]methylamino]-2-fenyl-piperidine (2S,3S).

- (xvii)  $\alpha$ 2-agonisten, b.v. clonidine, medetomidine, lofexidine, moxonidine, tizanidine, guanfacine, guanabenz, talipexol en dexmedetomidine; 5
- (xviii) benzodiazepineagonisten, b.v. diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam en flutoprazepam;
- 10 (xix) prostaglandineanalogen, b.v. prostaglandine, misoprostol, treprostinil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast en ozagrel;
- (xx) histamine  $H_3$ -agonisten, b.v. R-alfa-methylhistamine en BP-294;
- 15 (xxi) anti-maagzuurmiddelen, b.v. anti-gastrinevaccin, itriglumide en Z360;
- (xxii) ziekte modificerende anti-reumatische geneesmiddelen (DMARDs), b.v. methotrexaat, leflunomide, penicillamine, aurothiopropionolsulfonaat, sulfasalazine, mesalamine, olsalazine, balsalazide, Hylan G-F 20, glucosamine, chondroitinesulfaat, hydroxychloroquine en diacerein.
- 20 (xxiii) Tumor Necrose Factor-Alfa (TNF- $\alpha$ ) modulatoren, b.v. etanercept, infliximab, adalimumab, CDP-870, pegsunercept, ISIS-104838, RDP-58 en thalidomide;
- 25 (xxiv) interleukine-gebaseerde therapieën, b.v. anakinra, atlizumab, RGN-303, denileukindiftitox, ilodecakin, oprelvekin en mepolizumab;
- (xxv) niet-steroidale antiontstekingsgeneesmiddelen (NSAIDs), b.v. piroxicam, naproxen, indomethacine, ibuprofen, diclofenac, ketorolac, flurbiprofen, aspirine, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, ketoprofen, meclofenaminezuur, mefenaminezuur, nabumeton, oxaprozine, fenylbutazon, sulindac, tolmetin en zomepirac; 35

- (xxvi) selectieve COX-2-remmers, b.v. celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en LAS-34475;
- (xxvii) centraal werkende analgetica, b.v. tramadol en  
5 oxymorfon ER;
- (xxviii) immuno-onderdrukkende middelen, b.v. cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, azathioprine en mycofenolaatmofetil;
- (xxix) multiple sclerose (MS) behandelingen, b.v. interferon $\beta$ -1b, interferon $\beta$ -1a, glatirameracetaat, mitoxantron, cyclofosfamide, MBP-9298, AG-284, tiplimotide, BX-471, E-2007, recombinante gliale groeifactor-2 en natalizumab;  
10
- (xxx) monoklonale antilichamen, b.v. natalizumab, daclizumab, alemtuzumab, omalizumab, TNX-100 en SGN-40;  
15
- (xxxi) insulinesecretagogen, b.v. glyburide, glipizide, repaglinide en glimiperide;
- (xxxii) biguaniden, b.v. metformine;
- (xxxiii) alfa-glucosidaseremmers, b.v. acarbose, voglibose  
20 en miglitol;
- (xxxiv) PPAR  $\gamma$ -agonisten, b.v. pioglitazon en rosiglitazon;
- (xxxv) antibiotica, b.v. sulfacetamide, erythromycine, gentamicine, tobramycine, ciprofloxazine en ofloxacine  
25
- (xxxvi) celhechtingsmolecuulremmers, b.v. alicaforsen, MLN-02, alefacept, efalizumab, R-411 en IVL-745;
- (xxxvii) anti-allergiegenesmiddelen, b.v. levocabastine, olopatadine, cromolyn, lodoxamide, feniramine, ketotifen, mizolastine en epinastine;  
30
- (xxxviii) oftalmologische antivirale middelen, b.v. adeninearabinoside en idoxuridine;
- (xxxix) glaucoombehandelingen, b.v. timolol, metipranolol, carteolol, betaxolol, levobunolol, brimonidine, iopidine, dorzolamide, epinefrine en dipivefrine;  
35
- (xl) alkylerende antitumormiddelen, b.v. busulfan, carboplatina, chloorambucil, cisplatina, cyclofosfa-

- mide, dacarbazine, ifosfamide, mechlorethamine, mel-  
falan, procarbazine, thiotepa en uracilmosterd;
- (xli) nitroso-ureums, b.v. carmustine, lumustine en  
streptozocine;
- 5 (xlii) antimetaboliëten, b.v. 5-fluoruracil, 6-mecapto-  
purine, capecitabine, cytosinearabinoside, floxuridi-  
ne, fludarabine, gemcitabine, methotrexaat, thiogua-  
nine en azathioprine;
- (xliii) antitumorbiotica, b.v. dactinomycine, daunorubi-  
10 cine, doxorubicine, idarubicine, mitomycine-C, en mi-  
toxantron;
- (xliv) antimicrotubulemiddelen, b.v. vinblastine, vin-  
cristine, vindesine, vinorelbine, paclitaxel en doce-  
taxel;
- 15 (xlv) vitaminederivaten, b.v. calcipotriol en tacalci-  
tol;
- (xlvi) leukotriënantagonisten, b.v. montelukast, zafir-  
lukast en pranlukast;
- (xlvii)  $\beta$ 2-agonisten, b.v. albuterol, levalbuterol, sal-  
20 meterol, formoterol en arformoterol;
- (xlviii) corticosteroïden, b.v. prednison, ciclesonide,  
budesonide, fluticason, methylprednisolon, hydrocor-  
tison en BP-1011;
- (xlix) methylxanthinen, b.v. theofylline, aminofylline  
25 en doxofylline;
- (l) astma- en/of COPD-behandelingen, b.v. roflumi-  
last, tiotropium, israpafant, N-acetylcysteïne en  $\alpha$ -  
antitrypsine;
- (li) een vanilloïde receptoragonist (b.v. resinfera-  
30 toxin) of antagonist (b.v. capsazepine);
- (lii) een alfa-2-deltaligand zoals gabapentine, prega-  
baline, 3-methylgabapentine, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-amino-  
methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-azijnzuur, (3S,5R)-3-  
aminomethyl-5-methyl-heptaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-  
35 methyl-heptaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octaan-  
zuur, (2S,4S)-4-(3-chloorfenoxo)proline, (2S,4S)-4-  
(3-fluorbenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)-

- bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]azijnzuur, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylaniline, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-azijnzuur, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonaanzuur, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octaanzuur, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptaanzuur en (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octaanzuur; en
- 10 (liii) een prostaglandine E<sub>2</sub>-subtype 4 (EP4) antagonist zoals N-[(2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)fenyl]ethyl)amino)-carbonyl]-4-methylbenzeensulfonamide of 4[(1S)-1-([5-chloor-2-(3-fluorfenoxypyridin-3-yl)carbonyl)amino)ethyl]benzoë-  
15 zuur.

#### Methode voor het vaststellen van biologische activiteiten:

- 20 De CB2-receptorbindingsaffiniteit en andere biologische activiteiten van de verbindingen volgens deze uitvinding worden bepaald met behulp van de volgende procedures.

#### Ratten CB2-binding

- 25 Rattenmiltcellen werden geplaatst in weefselpreparatiebuffer [5mM Tris-HCl (pH 7,4 bij 25°C) en 2 mM EDTA] en gehomogeniseerd met behulp van een in de hand gehouden Polytron PT1200CL vermalingsstel bij 25.000 rpm gedurende 30 seconden op ijs, vervolgens 15 min op ijs gehouden. De  
30 homogenaten werden 10 min bij 4°C bij 1000 × g gecentrifugeerd. De bovenstaande vloeistof werd gewonnen en 10 min bij 4°C bij 40.000 × g gecentrifugeerd. De pellets werden vervolgens opnieuw gesuspenseerd in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 bij 25°C). Deze suspensie werd nog eens op dezelfde wijze  
35 gecentrifugeerd. De uiteindelijke pellet werd opnieuw gesuspenseerd in TME-buffer (25 mM Tris-HCl (pH 7,4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 0,5 % BSA), in porties verdeeld en opge-

slagen bij  $-80^{\circ}\text{C}$  tot bepaald. Een portie werd gebruikt voor de bepaling van proteïneconcentratie met behulp van BCA<sup>TM</sup> proteïneassaypakket (PIERCE) en de meting werd gedaan op Wallac 1420 ARVosx multilabelteller met BSA als een  
5 standaard.

Voor de bindingsexperimenten werd 20  $\mu\text{l}$  testverbindingen geïncubeerd met 20  $\mu\text{l}$  [<sup>3</sup>H]CP55,940 (Perkin Elmer, uiteindelijk 1 nM) en 160  $\mu\text{l}$  membraanhomogenaat (1  $\mu\text{g}$  proteïne/buis) gedurende 60 minuten bij  $37^{\circ}\text{C}$ . Niet-specifieke  
10 binding werd bepaald met behulp van 1  $\mu\text{M}$  CP55,940 (TOCRIS Cookson Inc) bij de uiteindelijke concentratie. Alle incubaties werden geoogst door vacuümfiltratie door GF/B-vezelfilters vooraf gedrenkt in 5 % BSA in TME-buffer met behulp van Uni-Filter celoooster (Packard). Filters werden  
15 gespoeld met wasbuffer (25 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM Mg-Cl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA) en vervolgens 30 min bij  $50^{\circ}\text{C}$  gedroogd. De radioactiviteit werd gemeten met behulp van scintillatie-tellen met behulp van Top-Count Microplate Scintillation Counter (Packard). Ratten CB1-bindingsaffiniteiten werden  
20 ook bepaald met behulp van een methode vergelijkbaar met de bovenstaande door het toepassen van gehele rattenherse-  
nen.

Alle verbindingen van Voorbeelden vertoonden selectieve CP2-receptoraffiniteit.

25

#### Menselijke CB2-binding

Menselijke CB2 getransfecteerde Chinese hamster eileider K1 (CHO-K1) cellen werden gevestigd en gekweekt tot  
30 60-80 % samenvloeiing. De verzamelde celpasta's werden gewassen met koude PBS, gesuspenseerd in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 bij  $25^{\circ}\text{C}$ ) die proteaseremmercocktail bevatte en gehomogeniseerd met behulp van een in de hand gehouden Polytron PT 1200 vermalingsstel bij 25.000 rpm gedurende 30  
35 seconden op ijs. De homogenaten werden 10 min bij  $4^{\circ}\text{C}$  bij  $1000 \times g$  gecentrifugeerd. De bovenstaande vloeistof werd gewonnen en 10 min bij  $4^{\circ}\text{C}$  bij  $40.000 \times g$  gecentrifugeerd.

De pellets werden vervolgens opnieuw gesuspenseerd in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 bij 45°C). Deze suspensie werd nog eens op dezelfde wijze gecentrifugeerd. De uiteindelijke pellet werd opnieuw gesuspenseerd in TME-buffer (25 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 0,5 % BSA), in porties verdeeld en opgeslagen bij -80°C tot bepaald. Een portie werd gebruikt voor de bepaling van proteïneconcentratie met behulp van BCA<sup>TM</sup> proteïneassaypakket (PIERCE) en de meting werd gedaan op Wallac 1420 ARVosx multilabelteller met BSA als een standaard.

Voor de bindingsexperimenten werd 20 µl testverbindingen geïncubeerd met 20 µl [<sup>3</sup>H]CP55,940 (Perkin Elmer, uiteindelijk 1 mM) en 160 µl membraanhomogenaat (1 µg proteïne/buis) gedurende 60 minuten bij 37°C. Niet-specifieke binding werd bepaald met behulp van 1 µM CP55,940 (TOCRIS Cookson Inc) bij de eindconcentratie.

Alle incubaties werden geoogst met behulp van vacuümfiltratie door GF/B-vezelfilters vooraf gedrenkt in 5 % BSA in TME-buffer met behulp van Uni-Filter celoogster (Packard). Filters werden gespoeld met wasbuffer (24 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA) en vervolgens 30 min bij 50°C gedroogd. De radioactiviteit werd gemeten door scintillatietellen met behulp van Top-Count Microplate Scintillation Counter (Packard). Menselijke CB1-bindingsaffiniteiten werden ook bepaald met behulp van een methode vergelijkbaar met de bovenstaande door toepassen van menselijk CB1 getransfecteerde Chinese hamster eileider K1 (CHO-K1) cellen [<sup>3</sup>H]SR141716A (Amersham Bioscience) en AM251 (TOCRIS Cookson Inc).

Alle verbindingen van Voorbeelden vertoonden selectieve CB2-receptoraffiniteit.

#### Agonist-geïnduceerde cAMP-verandering in menselijke CB2 getransfecteerde CHO-K1 cellen

Menselijke CB2 getransfecteerde Chinese hamster eileider K1 (CHO-K1) cellen werden gevestigd en gekweekt tot

60-80 % samenvloeiing. Het medium werd veranderd naar F-12 medium dat 10 % gedialyseerd FBS bevatte, en de cellen werden gedurende de nacht geïncubeerd. Op de dag van de assay werden de cellen geoogst met PBS/1 mM EDTA, gecentrifugeerd en gewassen met PBS. Celpellets werden opnieuw gesuspenderd in de incubatiebuffer (F-12 medium, 20 mM HEPES, 1 mM IBMX, 0,1 mM Ro-20-1724) bij de concentratie van  $1 \times 10^5$  cellen/ml en voor-geïncubeerd gedurende 15 min bij kamertemperatuur. De agonistmonsters werden verdund uit 10 mM voorraadoplossing in DMSO en verdeeld in 96-putjes half-oppervlakplaten (12,5  $\mu$ l/putje) met assaybuffer (F-12, 20 mM HEPES). De reactie werd geïnitieerd door de cellen (25  $\mu$ l/putje) toe te voegen in het putje dat forskolin (12,5  $\mu$ l/putje, uiteindelijk 5  $\mu$ M) en verdunde verbindingen bevatte. Na incubatie gedurende 30 minuten bij 37°C conjugeerde cAMP-XL665, en vervolgens werd het anti-cAMP-cryptaseconjugaat aan het lysaat toegevoegd (25  $\mu$ l/putje elk). Na verdere incubatie gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur werden metingen gedaan op de Wallac 1420 ARVOsx multilabelteller (excitatie 320 nm, emissie 665 nm/620 nm, vertragingstijd 50  $\mu$ s, raamtijd 400  $\mu$ s). Gegevensanalyse werd gedaan gebaseerd op de verhouding van fluorescentie-intensiteit van elk putje bij 620 nm en 665 nm. De vergelijking "sigmoïdale dosis-reactie" werd gebruikt voor de bepaling van EC<sub>50</sub>- en Emax-waarden.

Alle verbindingen van Voorbeelden vertoonden CB2-receptoragonistische activiteit.

#### Menselijke dofetilidebinding

30

Menselijke HERG getransfecteerde HEK293S cellen werden bereid en in huis gekweekt. De verzamelde cellen werden gesuspenderd in 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 bij 4°C) en gehomogeniseerd met behulp van een in de hand gehouden Polyttron PT1200 vermalerstel bij volledig vermogen gedurende 20 sec op ijs. De homogenaten werden 20 min bij 4°C bij 48.000 x g gecentrifugeerd. De pellets werden vervolgens

- opnieuw gesuspenseerd, gehomogeniseerd en nog eens op dezelfde wijze gecentrifugeerd. De uiteindelijke pellets werden opnieuw gesuspenseerd in een geschikt volume van 50 mM Tris-HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4 bij 4°C), gehomogeniseerd, in porties verdeeld en opgeslagen bij -80°C tot gebruik. Een portie membraanfracties werd gebruikt voor proteïneconcentratiebepaling met behulp van BCA-proteïneassaypakket (PIERCE) en ARVOsx plaatlezer (Wallac).
- 10 Bindingsassays werden uitgevoerd in een totaal volume van 200 µl in 96-putjesplaten. 20 µl testverbindingen werden geïncubeerd met 20 µl [<sup>3</sup>H]-dofetilide (Amersham, uiteindelijk 5 mM) en 160 µl membraanhomogenaat (25 µg proteïne) gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur. Niet-specifieke binding werd bepaald met behulp van 10 µM dofe-
- 15 tilide bij de eindconcentratie. Incubatie werd beëindigd door snelle vacuümfiltratie over 0,5 % vooraf gedrenkte GF/B-bètaplaatfilter met behulp van Skatron celoogster met 50 mM Tris-HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 bij 4°C. De
- 20 filters werden gedroogd, in monsterzakken gedaan en gevuld met Betaplate Scint. Radioactiviteit gebonden aan filter werd geteld met Wallac Betaplate teller.

#### Caco-2 permeabiliteit

25

Caco-2 permeabiliteit werd gemeten volgens de methode beschreven in Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997).

- Caco-2 cellen werden gekweekt op filterdragers (Falcon HTS multiputje-invoegsysteem) gedurende 14 dagen. kweekmedium werd verwijderd van zowel de apicale als basolaterale compartimenten en de monolagen werden voor-geïncubeerd met vooraf verwarmde 0,3 ml apicale buffer en 1,0 ml basolaterale buffer gedurende 0,5 uur bij 37°C in een
- 35 schudderwaterbad bij 50 cycli/min. De apicale buffer bestond uit Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose-monohydraat, 20 mM MES Biological Buffer, 1,25 mM CaCl<sub>2</sub> en

0,5 mM MgCl<sub>2</sub> (pH 6,5). De basolaterale buffer bestond uit Hanks Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucosemonohydraat, 20 mM HEPES Biological Buffer, 1,25 mM CaCl<sub>2</sub> en 0,5 mM MgCl<sub>2</sub> (pH 7,4). Aan het eind van de voorincubatie werd het medium verwijderd en werd testverbindingoplossing (10 µM) in buffer aan het apicale compartiment toegevoegd. De invoegsels werden verplaatst naar putjes die verse basolaterale buffer bevatten na 1 uur. Geneesmiddelconcentratie in de buffer werd gemeten met behulp van LC/MS-analyse.

Debiet (F, massa/tijd) werd berekend uit de helling van cumulatief verschijnen van substraat aan de ontvangerzijde en schijnbare permeabiliteitscoëfficiënt (P<sub>app</sub>) werd berekend uit de volgende vergelijking.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = F * VD / (SA * MD)$$

waarbij Sa oppervlak voor transport is (0,3 cm<sup>2</sup>), VD het donorvolume is (0,3 ml), MD de totale hoeveelheid geneesmiddel aan de donorzijde bij t = 0 is. Alle gegevens stellen het gemiddelde van 2 invoegsels voor. Monolaagintegriteit werd bepaald door Lucifer Yellow transport.

#### Halfwaardetijd in menselijke levermicrosomen (HLM)

Testverbindingen (1 µM) werden geïncubeerd met 3,3 mM MgCl<sub>2</sub> en 0,78 mg/ml HLM (HL101) in 100 mM kaliumfosfaatbuffer (pH 7,4) bij 37°C op de 96-diepeputjesplaat. Het reactiemengsel werd in twee groepen gesplitst, een niet-P450 en een P450 groep. NADPH werd alleen toegevoegd aan het reactiemengsel van de P450 groep. Een hoeveelheid monsters van P450 groep werd verzameld bij 0, 10, 30 en 60 min tijdstip, waarbij 0 min tijdstip de tijd aangaf dat NADPH werd toegevoegd in het reactiemengsel van de P450 groep. Een hoeveelheid monsters van niet-P450 groep werd verzameld bij -10 en 65 min tijdstip. Verzamelde hoeveelheden werden geëxtraheerd met acetonitriloplossing die een inwendige standaard bevatte. Het geprecipiteerde proteïne

werd afgedraaid in een centrifuge (2000 rpm, 15 min). De verbindingconcentratie in bovenstaande vloeistof werd gemeten door LC/MS/MS-systeem.

De halfwaardetijd werd verkregen door uitzetten van de natuurlijke logaritme van de piekoppervlakteverhouding van verbindingen/inwendige standaard tegen tijd. De helling van de lijn van beste passing door de punten geeft de snelheid van metabolisme (k). Dit werd omgezet naar een halfwaardetijd met behulp van volgende vergelijkingen:

10

$$\text{Halfwaardetijd} = \ln 2/k$$

#### TNBS-geïnduceerde chronische colonallodynie bij de rat

15 Mannelijke IGS (Sprague-Dawley) ratten, 2,40-2,70 g (7 weken, Charles River Japan) worden gebruikt. Milieuomstandigheden worden geregeld op een 12-uur licht/donker-cyclus met lichten aan om 07:00 en een omgevingstemperatuur van  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ . Ratten worden 4 dagen vóór de chirurgie  
20 onder deze omstandigheid gehuisvest. Elke groep wordt gebruikt een groep van 6-8 ratten. Ratten worden 24 uur vóór gebruik gevast. Na wegen en toedienen van het anestheticum (ketamine/xylazine) wordt het dier in de dorsale decubituspositie geplaatst. Het abdomen wordt geschoren en gedesinfecteerd met 10 % povidonjodiumoplossing (isodine).  
25 Een 2 cm lange mediane laparotomie wordt uitgevoerd door maken van de insnijding 3 cm vanaf het sternum. Het cecum wordt vervolgens gevonden, met de vingers gepakt, uit de abdominale holte verwijderd en op een kompres geplaatst dat eerder is bevochtigd met isotone zoutoplossing. TNBS  
30 (Fluka; 50 mg/kg; 1,5 ml/kg in 30 % EtOH) wordt initiator de proximale colon geïnjecteerd (1 cm vanaf het cecum). Sham groep's dier ondergaat dezelfde chirurgie maar TNBS wordt niet geïnjecteerd. Na injectie worden de darmen terug  
35 in de abdominale holte geplaatst. De spierwand wordt vervolgens gehecht met zijde, met behulp van twee kruissteken. De huid wordt ook gehecht. Na 7 dagen vanaf de

chirurgie wordt de ballon (5 cm in lengte) ingevoegd door de anus en in positie gehouden (punt van ballon is 5 cm vanaf de anus) door de katheter aan de basis van de staart vast te plakken. De dieren worden individueel zonder beperking in kooien geplaatst voor zwellingcessie. De ballon wordt progressief opgeblazen door stap van 5 mm Hg, van 0 tot 70 mm Hg, waarbij elke opblaasstap 30 s duurt. Elke cyclus van colonzwelling wordt geregeld door een standaard barostaat (G&J Electronic Inc. CANADA). De pijndrempel komt overeen met de druk die de eerste abdominale contractie produceerde. De abdominale contractie komt overeen met golven van contractie van schuine musculatuur met inwaarts draaien van de achterpoot, of naar bultrugpositie, of naar drukken van het onderabdomen tegen de vloer (Wesselmann U c.s., (1998) Neurosci Lett 246:73-76). Om de basale colondrempel te bepalen, worden twee cycli van zwellen uitgevoerd op hetzelfde dier met een tussenpoos van > 10 min voorafgaande aan toediening van verbinding. De eerste zwelling wordt uitgevoerd om de rat te acclimatiseren aan de colonzwelling. De basislijn wordt bepaald door de tweede zwelling. Het effect van een testverbinding op de colondrempel wordt onderzocht bij C min na doseren. Indien noodzakelijk, kan het tijdsverloop van effect van een testverbinding worden onderzocht op verschillende tijden.

Verdeling van de behandelingsgroepen is als volgt:

|                    | Injectie van TNBS | Behandeling    |
|--------------------|-------------------|----------------|
| Sham-controlegroep | Nee               | vehikel        |
| TNBS-controlegroep | Ja                | vehikel        |
| Behandelde groep   | Ja                | testverbinding |

De gegevens worden uitgedrukt als mediane drempel (mmHg) vereist om abdominale contracties te induceren bij elke groep (verticale staven stellen 1<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> kwartielen voor). Gegevens worden geanalyseerd met behulp van Kruskal-Wallis test gevolgd door Mann-Whitney U-test.

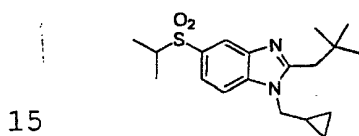
Voorbeelden

De uitvinding wordt geïllustreerd in de volgende niet-beperkende voorbeelden waarbij, tenzij anderszins vermeld: alle reagentia commercieel verkrijgbaar zijn, alle bewerkingen werden uitgevoerd bij kamer- of omgevingstemperatuur, dat wil zeggen, in het traject van ongeveer 18-25°C; verdamping van oplosmiddel wordt uitgevoerd met behulp van een roterende verdamper onder verminderde druk met een padtemperatuur tot 60°C; reacties werden gevolgd door dunnelaagchromatografie (TLC) en reactieduren worden slechts voor illustratie gegeven; gegeven smeltpunten (m.p.) wordt ongecorrigeerd (polymorfie kan resulteren in verschillende smeltpunten); de structuur en zuiverheid van alle geïsoleerde verbindingen werden verzekerd door ten minste een van de volgende technieken: TLC (Merck silica-gel 60 F<sub>254</sub> voor-beklede TLC-platen of Merck NH<sub>2</sub> F<sub>254s</sub> voor-beklede HPTLC-platen), massaspectrometrie, kernmagnetische resonantie (NMR), infraroodabsorptiespectra (IR) of micro-analyse. Opbrengsten worden slechts voor illustratieve doeleinden gegeven. Flashkolomchromatografie werd uitgevoerd met behulp van Merck silicagel 60 (230-400 mesh ASTM) of Fuji Silysia Chromatorex® DU3050 (amino-type, 30-50 µm). Lage resolutie massaspectrale gegevens (EI) werden verkregen op een Integrity (Waters) massaspectrometer of een Automass 120 (JEOL) massaspectrometer. Lage resolutie massaspectrale gegevens (ESI) werden verkregen op een ZMD2 (Waters) massaspectrometer of een Quattro II (Micromass) massaspectrometer. NMR-gegevens werden bepaald bij 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) of 300 MHz (JEOL JNM-LA300) met behulp van gedeutereerde chloroform (99,8 % D) of dimethylsulfoxide (99,9 % D) als oplosmiddel tenzij anderszins aangegeven, ten opzichte van tetramethylsilaan (TMS) als inwendige standaard in delen per miljoen (dpm); gebruikte conventionele afkortingen zijn: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = kwartet, m = multiplet, br = breed, enz. IR-spectra werden gemeten door een

Shimazu infraroodspectrometer (IR-470). Optische rotaties werden gemeten met behulp van een JASCO DIP-370 Digital Polarimeter (Japan Spectroscopic Co., Ltd.). Chemische symbolen hebben hun gebruikelijke betekenissen; b.p. (kookpunt), m.p. (smeltpunt), l (liter(s)), ml (milliliter(s)), g (gram(men)), mg (milligram(men)), mol (molen), mmol (millimolen), eq. (equivalent(en)).

#### Voorbeeld 1

10 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool



#### Stap A. 1-Chloor-4-(isopropylthio)benzeen

20 Aan een oplossing van 4,4'-dichloordifenyldisulfide (Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., 1 g 3,5 mmol) in ethanol (10 ml) en tetrahydrofuran (10 ml) werd natriumboorhydride (473 mg, 12,5 mmol) bij 0°C toegevoegd. Na roeren bij 0°C gedurende 30 minuten werd 2-joodpropan (833 µl, 8,4 mmol)

25 toegevoegd en werd het mengsel 30 min bij 0°C en 3 uur bij kamertemperatuur geroerd. Water (30 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met hexaan (30 ml x 3). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd en leverden de titelverbinding (1,3 g,

30 100 %) als kleurloze olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35-7,25 (m, 4H), 3,41-3,26 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

#### Stap B. 1-Chloor-4-(isopropylsulfonyl)benzeen

35

Aan een oplossing van 1-chloor-4-(isopropylthio)-benzeen (stap A, 0,6 g, 3,2 mmol) in dichloormethaan (25

- ml) werd m-chloorperbenzoëzuur (1,6 g, 6,4 mmol) portiege-  
 wijs bij 0°C toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur bij 0°C  
 geroerd. Waterige natriumsulfide (15 ml) en waterige ammo-  
 niak (15 ml) werden toegevoegd. Het mengsel werd geëxtra-  
 5 heerd met dichloormethaan (15 ml × 2) en gewassen met wa-  
 terige ammoniak (15 ml) en water (15 ml). De organische  
 extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en gecon-  
 centreerd en leverden de titelverbinding (679 mg, 97 %)   
 als een witte vaste stof.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85-7,80 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H),  
 3,24-3,14 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Stap C. 1-Chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen

- 15 Aan een oplossing van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-  
 benzeen (Stap B, 679 mg, 3,1 mmol) in zwavelzuur (3 ml)  
 werd kaliumnitraat (555 mg, 5,5 mmol) bij 80°C toegevoegd.  
 Het mengsel werd 2 uur bij 90°C geroerd. IJswater (5 ml)  
 werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met  
 20 ethylacetaat (25 ml) en gewassen met water (10 ml × 2) en  
 pekkel (10 ml). De organische extracten werden gedroogd bo-  
 ven natriumsulfaat en geconcentreerd en leverden de titel-  
 verbinding (849 mg, ethylacetaat bevattend) als een witte  
 vaste stof.
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (dd, J =  
 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,33-3,20 (m,  
 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

30 Stap D. N-(Cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-  
 nitroaniline

- Een mengsel van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-  
 nitrobenzeen (Stap C, 849 mg, 3,2 mmol) en cyclopropylme-  
 thylamine (333 µl, 3,8 mmol) in ethanol (15 ml) werd 16  
 35 uur onder koken onder terugvloeiakoeling geroerd. Na ver-  
 wijdering van oplosmiddel werd de rest gezuiverd met be-  
 hulp van kolomchromatografie over silicagel (hex-

aan/ethylacetaat = 3/1 als eluent) en leverde de titelver-  
binding (521 mg, 55 %) als een gele vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (br s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,27-1,16 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H).  
MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Stap E. 2-Amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen

Een mengsel van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline (Stap D, 521 mg, 1,8 mmol) en 10 % palladium op kool (52 mg) in methanol (10 ml) en ethylacetaat (10 ml) werd 2 uur onder waterstof bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd door een laag celite en het filtraat werd geconcentreerd en leverde de titelverbinding (462 mg, 98 %) als roodbruine amorfe stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 (dd, J = 8,4 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (br, 1H), 3,40 (br s, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 3,02 (dd, J = 6,9, 5,3 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,21-1,08 (m, 1H), 0,65-0,58 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).  
MS (ESI) 269 (M - H)<sup>-</sup>.

25

Stap F. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

Aan een oplossing van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen (Stap E, 113 mg, 0,38 mmol) in ethylacetaat (3 ml) werd tert-butylacetylchloride (58 µl, 0,42 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 1 uur roeren werd p-tolueensulfonzuurmonohydraat (72 mg, 0,38 mmol) toegevoegd en werd het mengsel 3 uur bij koken onder terugvloeiakoeling geroerd. Water (5 ml) en waterige ammoniak (0,5 ml) werden toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (15 ml × 3) en gewassen met

pekel (5 ml). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van pTLC (hexaan:ethylacetaat = 1:1 vervolgens dichloormethaan:methanol = 10:1 als eluent) en gaf  
 5 kleurloze olie (74 mg), welke werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat en hexaan en de titelverbinding (28 mg, 21 %) leverde als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,12 (d, J =  
 10 6,6 Hz, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,25-1,16 (m, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H).

MS (ESI) 349 (M + H)<sup>+</sup>.

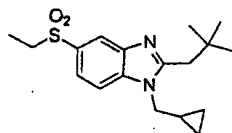
Smeltpunt 139°C

15

#### Voorbeeld 2

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan

20



#### 25 Stap A. 1-Chloor-4-(ethylthio)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 1 uit 4,4'-dichloor-difenyldisulfide en ethyljodide.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25 (s, 4H), 2,92 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

#### Stap B. 1-Chloor-4-(ethylsulfonyl)benzeen

35 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 1-

chloor-4-(ethylthio)benzeen (Stap A) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,12 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Stap C. 1-Chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 1 met behulp van 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)benzeen (Stap B) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,19 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Stap D. N-(Cyclopropylmethyl)-4-(ethylsulfonyl)-2-nitroaniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 1 met behulp van 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (br s, 1H), 7,85 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 7,1, 4,9 Hz, 2H), 3,11 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,26-1,17 (m, 1H), 0,74-0,68 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H).

MS (ESI) 285 (M + H)<sup>+</sup>, 283 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap E. 2-Amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(ethylsulfonyl)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van N-(cyclopropylmethyl)-4-(ethylsulfonyl)-2-nitroaniline (Stap

D) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,09-3,01 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H), pieken van NH en NH<sub>2</sub> werden niet waargenomen.

MS (ESI) 255 (M + H)<sup>+</sup>, 253 (M - H)<sup>-</sup>.

10 Stap F. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazoolhydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(ethylsulfonyl)benzeen (Stap E) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen. Verkregen 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazool werd opgelost in ethylacetaat en aan de oplossing werd 4 N waterstofchloride in ethylacetaat toegevoegd. Het precipitaat werd opgevangen door filtratie en leverde de titelverbinding als een witte vaste stof.

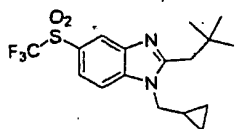
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,65 (br s, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 4H), 1,20 (s, 9H), 0,82-0,76 (m, 2H), 0,53-0,47 (m, 2H).

MS (ESI) 335 (M + H)<sup>+</sup>.

Smeltpunt 191°C

Voorbeeld 31-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool

5

10 Stap A. N-(Cyclopropylmethyl)-2-nitro-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 1 met behulp van 1-chloor-2-nitro-4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzeen (J. Org. Chem. 1960, 25, 60-65) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,74 (br s, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 7,1, 4,9 Hz, 2H), 1,30-1,15 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 1H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,41-0,35 (m, 2H).

MS (ESI) 323 (M - H)<sup>-</sup>.

25 Stap B. 2-Amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van N-(cyclopropylmethyl)-2-nitro-4-[(trifluormethyl)sulfonyl]-aniline in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54-7,50 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 1,22-1,09 (m, 1H), 0,68-0,59 (m, 2H), 0,34-0,27 (m, 2H).

MS (ESI) 295 (M + H)<sup>+</sup>, 293 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap C. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(trifluormethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 5 beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-[(trifluormethyl)sulfonyl]benzeen (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

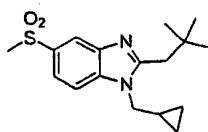
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (br s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,56  
 10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,22-1,07 (m, 10H), 0,70-0,64 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

MS (ESI) 275 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Voorbeeld 4

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan

20



25 Stap A. N-(Cyclopropylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-nitroaniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 30 beschreven in Stap D van Voorbeeld 1 met behulp van 1-fluor-4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Acros Organics) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (br s, 1H), 7,89 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz,  
 35 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,29-1,16 (m, 1H), 0,74-0,67 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H).

Stap B. 2-Amino-N-(Cyclopropylmethylamino)-4-(methylsulfonyl)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van N-(cyclopropylmethyl)-4-(methylsulfonyl)-2-nitroaniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (br, 1H), 3,43 (br, 2H), 3,05-3,00 (m, 5H), 1,23-1,07 (m, 1H), 0,65-0,58 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H).

MS (ESI) 241 (M + H)<sup>+</sup>, 239 (M - H)<sup>-</sup>.

15 Stap C. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazoolhydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 2-  
20 amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(methylsulfonyl)benzeen in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen. Verkregen 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool werd opgelost in ethylacetaat en aan de oplossing  
25 werd 4 N waterstofchloride in ethylacetaat toegevoegd. Precipitaat werd opgevangen door filtratie en leverde de titelverbinding als een witte vaste stof.

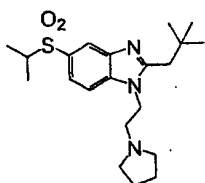
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22-8,21 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 4,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,33-1,20 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,53-0,49 (m, 4H).

MS (ESI) 321 (M + H)<sup>+</sup>.

Smeltpunt 217°C

Voorbeeld 52-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-2-ylethyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aniline

Een mengsel van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C, Voorbeeld 1, 200 mg, 0,76 mmol) en 1-(2-amino-ethyl)pyrrolidine (0,1 ml, 0,80 mmol) in ethanol (1 ml) werd 15 min bij 130°C met microgolven behandeld. De reactie werd geblust met water en driemaal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven MgSO<sub>4</sub> en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest was ruw product als een gele vaste stof.

LC-MS (ESI) 342,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Stap B. 2-Amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen

Een mengsel van ruw 4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen (Stap A), 10 % palladium op kool (20 mg) en azijnzuur (0,2 ml) in ethylacetaat (5 ml) werd 2 uur bij kamertemperatuur onder H<sub>2</sub>-atmosfeer geroerd vervolgens werd het mengsel gefiltreerd. Het mengsel werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest werd gezuiverd met behulp van amine beklede silicagel kolomchromatografie (hexaan:ethylacetaat = 1:2) en gaf de ti-telverbinding als een oranje vaste stof (122,9 mg, 52 %, 2 stappen).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,53 (br, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 4H), 1,82-1,77 (m, 4H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

LC-MS (ESI) 312 (M+H)<sup>+</sup>

Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-benzimidazool

10

Aan een oplossing van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen (122,9 mg, 0,39 mmol) in ethylacetaat (8 ml) werd tert-butylacetylchloride (60 µl, 0,43 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd, en het mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. 2 N NaOH (1 ml) en ethanol (3 ml) werden vervolgens bij kamertemperatuur aan het reactiemengsel toegevoegd, en 6 uur bij 80°C geroerd. De reactie werd geblust met water, en drie-  
maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven MgSO<sub>4</sub> en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest werd gezuiverd met behulp van amine beklede silicagel kolomchromatografie (hexaan:ethylacetaat = 3:1) en gaf de titelverbinding als een oranje vaste stof (107,9 mg, 70 %).

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,33-4,39 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 4H), 1,85-1,78 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H)

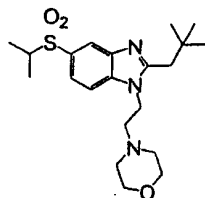
30

LC-MS (ESI) 392 (M+H)<sup>+</sup>

Voorbeeld 6

2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-morfo-  
lin-4-ylethyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. 4-(Isopropylsulfonyl)-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-  
2-nitroaniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 15 beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van 4-(2-  
 amino-ethyl)morfoline in plaats van 1-(2-amino-ethyl)-  
 pyrrolidine.

LC-MS (ESI) 358 (M+H)<sup>+</sup>

20 Stap B. 2-Amino-4-(isopropylsulfonyl)-N-(2-morfolin-4-  
ylethylamino)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap B van Voorbeeld 5 met behulp van 4-  
 25 (isopropylsulfonyl)-N-(2-morfolin-4-ylethyl)-2-nitroani-  
 line (Stap A) in plaats van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-  
 N-(2-pyrrolidin-2-ylethyl)aniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d,  
 J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m,  
 30 1H), 3,73 (br, 4H), 3,57 (br, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,12  
 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,50 (br, 4H),  
 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

LC-MS (ESI) 328 (M+H)<sup>+</sup>

Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-morfolin-4-ylethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 met behulp van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-N-(2-morfolin-4-ylethylamino)-benzeen (Stap B) in plaats van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen.

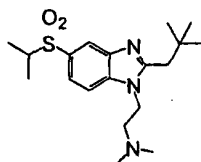
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J =  
10 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 7,0, 6,8 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 4,4 Hz, 4H), 3,24 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,68 (dd, J = 7,0, 6,8 Hz, 2H), 2,49 (dd, J = 4,7, 4,4 Hz, 4H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H).

15 LC-MS (ESI) 408 (M+H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 151°C

Voorbeeld 7

2-[2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-dimethylethaanamine  
20



Stap A. N'-[4-(Isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]-N',N'-dimethylethaan-1,2-diamine  
30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van N,N'-dimethylethyleendiamine in plaats van 1-(2-amino-ethyl)-pyrrolidine.

35 LC-MS (ESI) 316 (M+H)<sup>+</sup>

Stap B. N'-[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-(isopropylsulfonyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap B van Voorbeeld 5 met behulp van N'-[4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]-N',N'-dimethylethaan-1,2-diamine (Stap A) in plaats van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d,  
10 J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,60 (br, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,12 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

LC-MS (ESI) 286 (M+H)<sup>+</sup>

15

Stap C. 2-[2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-dimethylethaanamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
20 beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 met behulp van N'-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-(isopropylsulfonyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) in plaats van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J =  
25 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (br, 2H), 3,23 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,62 (br, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H).

LC-MS (ESI) 366 (M+H)<sup>+</sup>

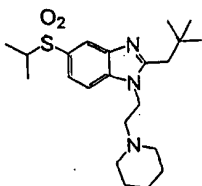
Smeltpunt 116°C

30

Voorbeeld 8

2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-piperidin-4-ylethyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. 4-(Isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-piperidin-1-ylethyl)aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van 1-(2-amino-ethyl)piperidine in plaats van 1-(2-amino-ethyl)-pyrrolidine.

LC-MS (ESI) 356 (M+H)<sup>+</sup>

20 Stap B. 2-Amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-piperidin-1-ylethylamino)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 5 met behulp van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-piperidin-1-ylethyl)aniline (Stap A) in plaats van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,30 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (br, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,43 (br, 4H), 1,63-1,39 (m, 6H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

LC-MS (ESI) 326 (M+H)<sup>+</sup>, 324 (M-H)<sup>+</sup>

Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-piperidin-4-ylethyl)-1H-benzimidazool

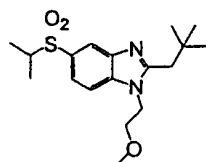
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 met behulp van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-piperidin-1-ylethyl-amino)benzeen (Stap B) in plaats van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J =  
10 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 7,3, 6,9 Hz, 2H), 3,23 (sep, J = 6,9 Hz, 1H), 1,86 (s, 2H), 2,62 (dd, J = 7,3, 6,9 Hz, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H).

15 LC-MS (ESI) 406 (M+H)<sup>+</sup>  
Smeltpunt 139°C

Voorbeeld 9

20 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazool



25

Stap A. 4-(Isopropylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-2-nitroaniline

30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van 1-(2-amino-ethyl)pyrrolidine in plaats van 1-(2-amino-ethyl)-pyrrolidine.

35 LC-MS (ESI) 301 (M+H)<sup>+</sup>

Stap B. 2-Amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-methoxyethylamino)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap E van Voorbeeld 5 met behulp van 4-(isopropylsulfonyl)-N-(2-methoxyethyl)-1-nitroaniline (Stap A) in plaats van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d,  
10 J = 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,35 (br, 2H), 3,12 (m, 6,9 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,90 Hz, 9H)

LC-MS (ESI) 273 (M+H)<sup>+</sup>, 271 (M-H)<sup>+</sup>

15 Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazool

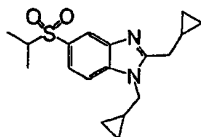
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 met behulp van 2-  
20 amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-methoxyethylamino)benzeen (Stap B) in plaats van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J =  
8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J =  
25 5,4 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 5,6, 5,4 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,11 (s, 9H).

LC-MS (ESI) 353 (M+H)<sup>+</sup>

Voorbeeld 101,2-bis(Cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. Cyclopropylacetylchloride

Een mengsel van cyclopropylazijnzuur (100 mg) en thionylchloride (1 ml) werd 2 uur bij 80°C geroerd, vervolgens werd het reactiemengsel afgekoeld en onder verminderde druk drooggedampt. De rest was ruwe titelverbinding.

15

Stap B. 1,2-bis(Cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

20

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 uit cyclopropylacetylchloride (Stap A) en 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen (Stap E van Voorbeeld 1).

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (br, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,39-1,18 (m, 2H), 0,72-0,63 (m, 4H), 0,44-0,32 (m, 4H).

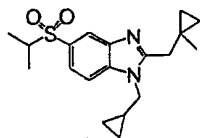
30

LC-MS (ESI) 333 (M+H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 107°C

Voorbeeld 112-(1-Methylcyclopropylmethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. 1-(Chloormethyl)-1-methylcyclopropan

Aan een oplossing van (1-methylcyclopropyl)methanol (500 mg, 5,8 mmol) in dichloormethaan (25 ml) werd thio-  
 15 nylchloride (0,5 ml, 6,96 mmol) bij  $-78^{\circ}\text{C}$  toegevoegd, en 1  
 uur bij die temperatuur geroerd. De reactie werd geblust  
 met verzadigde  $\text{NaHCO}_3$  aq., en het mengsel werd driemaal  
 geëxtraheerd met dichloormethaan. De gecombineerde organi-  
 sche lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd boven  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
 20 en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk  
 drooggedampt. De rest was ruwe titelverbinding als een  
 kleurloze olie.

Stap B. (1-Methylcyclopropyl)acetonitril

25

Een mengsel van 1-(chloormethyl)-1-methylcyclopropan  
 (Stap A) en kaliumcyanide in dimethylsulfoxide werd 1 dag  
 bij  $80^{\circ}\text{C}$  geroerd. De reactie werd geblust met water en 2 N  
 NaOH, en driemaal geëxtraheerd met ether. De gecombineerde  
 30 organische lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd boven  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde  
 druk drooggedampt. De rest was ruwe titelverbinding als  
 een kleurloze olie.

Stap C. (1-Methylcyclopropyl)azijnzuur

Een mengsel van (1-methylcyclopropyl)acetonitril (Stap B, 256 mg, 2,7 mmol) en NaOH (1,08 g) in water werd  
 5 1 dag onder terugvloeiëkoeling gekookt. De reactie werd ge-  
 blust met 2 N HCl tot pH 3-5. Het mengsel werd driemaal  
 geëxtraheerd met ether. De gecombineerde organische lagen  
 werden gewassen met pekël, gedroogd boven Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en gefil-  
 treerd. Het filtraat werd onder verminderde druk droogge-  
 10 dampt. De rest was ruwe titelverbinding.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,26 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,49-0,37 (m, 4H).

Stap D. (1-Methylcyclopropyl)acetylchloride

15 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap A van Voorbeeld 10 met behulp van (1-  
 methylcyclopropyl)azijnzuur (Stap C) in plaats van cy-  
 clopropylazijnzuur.

20

Stap E. 1-(1-Methylcyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfo-  
 nyl)-2-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-1H-benzimidazool

25 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 uit (1-methylcyclo-  
 propyl)acetylchloride (Stap D) en 2-amino-1-(N-cyclo-  
 propylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen (Stap E  
 van Voorbeeld 1).

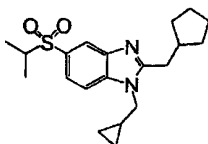
30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J =  
 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J =  
 6,8 Hz, 2H), 3,24 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 2H), 1,36-  
 1,19 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,19 (s, 3H),  
 0,70-0,39 (m, 3H).

LC-MS (ESI) 347 (M+H)<sup>+</sup>

35

Voorbeeld 122-(Cyclopentylmethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. Cyclopentylacetylchloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 10 met behulp van cyclopentylazijnzuur in plaats van cyclopropylazijnzuur.

15

Stap B. 2-(Cyclopentylmethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 uit cyclopentylacetylchloride (Stap B) en 2-amino-1-(N-cyclopropylmethyl-amino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen (Stap E van Voorbeeld 1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60-2,48 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38-1,17 (m, 3H), 0,70-0,62 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

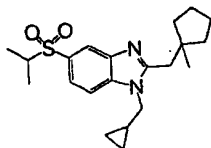
30

LC-MS (ESI) 361 (M+H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 137°C

Voorbeeld 131-(Cyclopropylmethyl)-2-(1-methylcyclopentylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. (1-Methylcyclopentyl)acetylchloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 10 met behulp van (1-methylcyclopentyl)azijnzuur (Chem. Ber. 100, 978-983, 1967) in plaats van cyclopropylazijnzuur.

Stap B. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(1-methylcyclopentylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool

20

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 uit (1-methylcyclopentyl)acetylchloride (Stap A) en 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen (Stap E van Voorbeeld 1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,81-1,62 (m, 6H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,33-1,15 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H).

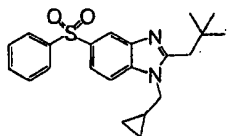
30

LC-MS (ESI) 375 (M+H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 122°C

Voorbeeld 141-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(fenylsulfonyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. (Cyclopropylmethyl)[2-nitro-4-(fenylsulfonyl)-fenyl]amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-2-nitro-4-(fenylsulfonyl)benzeen (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 991-998) en cyclopropylmethylaniline.

LC-MS (ESI) 333 (M+H)<sup>+</sup>20 Stap B. 2-Amino-1-(N-cyclopropylmethylanilino)-4-(fenylsulfonyl)benzeen

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 5 met behulp van (cyclopropylmethyl)[2-nitro-4-(fenylsulfonyl)fenyl]amine (Stap A) in plaats van 4-(isopropylsulfonyl)-2-nitro-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)aniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92-7,86 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,20-1,04 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,28-0,22 (m, 2H).

30 LC-MS (ESI) 303 (M+H)<sup>+</sup>, 301 (M-H)<sup>+</sup>

Stap C 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(fenylsulfonyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 5 met behulp van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(fenylsulfonyl)benzeen (Stap A) in plaats van 2-amino-4-(isopropylsulfonyl)-1-(N-2-pyrrolidine-1-ylethylamino)benzeen.

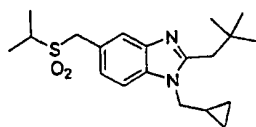
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35-8,34 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 4,08 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,18-1,08 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,64-0,56 (m, 2H), 0,39-0,33 (m, 2H).

LC-MS (ESI) 383 (M+H)<sup>+</sup>.

Smeltpunt 173°C

Voorbeeld 15

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(isopropylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan



Stap A. Methyl-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrobenzooat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-4-chloor-3-nitrobenzooat (Lancaster Synthesis Ltd.) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,04 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz,

1H), 3,90 (s, 3H), 3,22 (dd, J = 7,0 4,9 Hz, 2H), 1,26-1,13 (m, 1H), 0,72-0,65 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 2H).  
MS (ESI) 251 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Stap B. Methyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-benzoesaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrobenzoesaat (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (br s, 2H), 3,04-3,00 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,31-0,25 (m, 2H).  
MS (ESI) 221 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Stap C. Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool-5-carboxylaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesaat (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,47-8,46 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,65-0,57 (m, 2H), 0,41-0,35 (m, 2H).  
MS (ESI) 301 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Stap D. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanol

Aan een suspensie van lithiumaluminiumhydride (391 mg, 8,3 mmol) in tetrahydrofuran (15 ml) werd een tetrahy-

drofuranoplossing van methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool-5-carboxylaat (Stap C, 990 mg, 3,3 mmol) bij 0°C toegevoegd. Het mengsel werd 3 uur bij 0°C geroerd. Het mengsel werd geblust met kaliumfluoride en natriumsulfaatdecahydraat en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 1:2 als eluent) en leverde de titelverbinding (573 mg, 64 %) als rode gom.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,23-1,10 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H), een piek van OH werd niet waargenomen.  
MS (ESI) 273 (M + H)<sup>+</sup>.

15

Stap E. 5-(Chloormethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool

Aan een oplossing van [1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanol (Stap D, 200 mg, 0,73 mmol) in dichloormethaan (3 ml) werd methaansulfonylchloride (114 µl, 1,5 mmol) en triethylamine (226 µl, 1,6 mmol) bij 0°C toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur bij 0°C en 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Water (2 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (10 mM × 2). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd en leverden de titelverbinding als vaal rode olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (br s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,09 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,23-1,14 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,68-0,58 (m, 2H), 0,41-0,36 (m, 2H).

MS (ESI) 291 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap F. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-  
[(isopropylthio)methyl]-1H-benzimidazool

Aan een suspensie van natriumhydride (gewassen met  
5 hexaan, 30 mg, 1,3 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml)  
werd 2-propaanthiol (117  $\mu$ l, 1,3 mmol) bij 0°C toegevoegd.  
Na 30 min roeren werd een N,N-dimethylformamideoplossing  
van 5-(chloormethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-di-  
methylpropyl)-1H-benzimidazool (Stap E) toegevoegd en het  
10 mengsel werd 17,5 uur bij 100°C geroerd. Water (5 ml) werd  
toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylace-  
taat (15 ml  $\times$  2) en gewassen met pekkel (5 ml). De organi-  
sche extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en ge-  
concentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van pTLC  
15 (hexaan:ethylacetaat = 3:1) en gaf de titelverbinding (74  
mg, 67 %) over twee stappen als valse bruine olie.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65 (br s, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 4,05  
(d,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,80  
(s, 2H), 1,26 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 6H), 1,4-1,13 (m, 1H), 1,08  
20 (s, 9H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H).  
MS (ESI) 331 ( $M + H$ ) $^+$ .

Stap G. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-  
[(isopropylsulfonyl)methyl]-1H-benzimidazoolhydrochloride

25

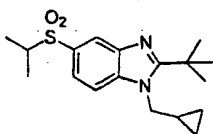
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 1-  
(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(isopropyl-  
thio)methyl]-1H-benzimidazool (Stap F) in plaats van 1-  
30 chloor-4-(isopropylthio)benzeen. Verkregen 1-(cyclopropyl-  
methyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(isopropylsulfonyl)-  
methyl]-1H-benzimidazool werd opgelost in ethylacetaat en  
aan de oplossing werd 4 N waterstofchloride in ethylace-  
taat toegevoegd. Het precipitaat werd opgevangen door fil-  
35 tratie en leverde de titelverbinding als een witte vaste  
stof.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (br s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,23 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,21 (2, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H), 1,33-1,21 (m, 1H), 1,18 (s, 9H), 0,80-0,73 (m, 2H), 0,50-0,45 (m, 2H).

MS (ESI) 363 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

#### Voorbeeld 16

2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-[(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan



De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van pivaloylchloride in plaats van tert-butylacetylchloride.

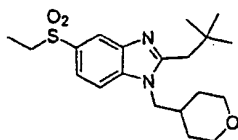
Verkregen 2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-[(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool werd opgelost in ethylacetaat en aan de oplossing werd 4 N waterstofchloride in ethylacetaat toegevoegd. Het precipitaat werd opgevangen door filtraat en leverde de titelverbinding als een witte vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,77-8,69 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 2H), 4,52 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,29-3,16 (m, 1H), 1,82 (s, 9H), 1,26-1,23 (m, 7H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,67-0,61 (m, 2H).

MS (ESI) 335 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

Voorbeeld 172-(2,2-Dimethylpropyl)-5-ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

5



10

Stap A. 4-(Ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 15 beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld 2) en 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).  
 ESI-MS 329 (M+H)<sup>+</sup>, 327 (M-H)<sup>-</sup>

20 Stap B. 4-(Ethylsulfonyl-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-  
 25 (ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.  
 ESI-MS 299 (M+H)<sup>+</sup>, 297 (M-H)<sup>-</sup>

30 Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

Aan een oplossing van 4-(ethylsulfonyl-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-  
 2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) in ethyl-  
 35 acetaat (16 ml) werd tert-butylacetylchloride (0,1 ml, 0,8 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 2 uur roeren werd het mengsel geblust met water en driemaal geëxtra-

heerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest werd opgelost in ethanol en 2 N natriumhydroxideoplossing.

5 Het mengsel werd 30 min bij 130°C met microgolven behandeld. Het reactiemengsel werd geblust met water en drie-maal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest werd gezuiverd met behulp van amide be-

10 klede silicagel kolomchromatografie (hexaan:ethylacetaat = 2:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (103 mg, 34 %) als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H).

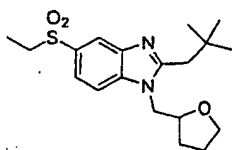
ESI-MS 379 (M+H)<sup>+</sup>

20

#### Voorbeeld 18

2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool

25



30

Stap A. 4-(Ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure

35 beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld 2) en

1-(tetrahydrofuran-2-yl)methylamine (tetrahydrofurfurylamine verkrijgbaar bij Acros Organics).

ESI-MS 315 (M+H)<sup>+</sup>, 313 (M-H)<sup>+</sup>

5 Stap B. 4-(Ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-  
10 (ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

ESI-MS 285 (M+H)<sup>+</sup>

15 Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van 4-  
20 (ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,42-4,16 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,10-1,81 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,10 (s, 9H).

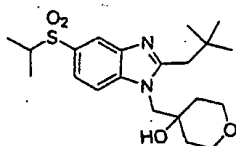
ESI-MS 365 (M+H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 142°C

Voorbeeld 19

4-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

5



10

Stap A. 4-(Aminomethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol-hydrochloride

Aan een mengsel van trimethylsilylcyanide (6,8 ml, 51,0 mmol) en zinkjodide (100 mg, 0,31 mmol) in toluen (50 ml) werd tetrahydro-4H-pyran-4-on (5,0 g, 49,9 mmol) bij 0°C toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel toegevoegd aan een suspensie van lithium-aluminiumhydride in tetrahydrofuran bij 0°C. Het resulterende mengsel werd 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na afkoelen tot 0°C werd het mengsel geblust met kaliumfluoride en natriumsulfaatdecahydraat en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd aangezuurd met 4 N waterstofchloride in ethylacetaat. Na droogdampen werd verkregen precipitaat gewassen met methanol en opgevangen door filtratie en leverde de titelverbinding (4,2 g, 25 %).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,06 (br, 3H), 3,61-3,60 (m, 4H), 2,79-2,77 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 4H).

30

Stap B. 4-([4-(Isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)-methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld

1), 4-(aminomethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-olhydrochloride (Stap A van Voorbeeld 19) en triethylamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,75 (br, 1H), 8,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H),  
 5 3,85-3,79 (m, 4H), 3,40 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,23-3,13 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 6H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 359 (M + H)<sup>+</sup>, 357 (M - H)<sup>-</sup>

10 Stap C. 4-([2-Amino-4-(isopropylsulfonyl)]amino)-methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-  
 15 ([4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Stap B) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,31-7,27 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,39 (br, 1H), 3,84-3,80  
 20 (m, 4H), 3,43 (br, 2H), 3,18-3,07 (m, 3H), 1,86-1,67 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 2H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 329 (M + H)<sup>+</sup>, 327 (M - H)<sup>-</sup>

25 Stap D. 4-{[2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 4-  
 30 ([2-amino-4-(isopropylsulfonyl)]amino)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Stap C) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H),  
 35 3,88-3,81 (m, 2H), 3,73-3,64 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,32

(d,  $J = 7,3$  Hz, 6H), 1,08 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

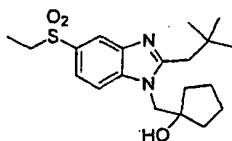
Smeltpunt 189°C

5

Voorbeeld 20

1-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)cyclopentanol

10



15

Stap A. 1-([4-(Ethylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)-methyl)cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld 2), 1-(aminomethyl)cyclopentanolhydrochloride (J. Med. Chem. 1981, 24, 12-16) en triethylamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,80 (br, 1H), 8,74 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,47 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,12 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,94-1,74 (m, 8H), 1,30 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

30

MS (ESI) 329 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 327 ( $M - H$ )<sup>-</sup>

Stap B. 1-([2-Amino-4-(ethylsulfonyl)fenyl]amino)-methyl)cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 1-([4-(ethylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)methyl)cyclo-

pentanol (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,35 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,24 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,06 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95-1,60 (m, 8H), 1,25 (d, J = 7,6 Hz, 3H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>, 297 (M - H)<sup>-</sup>

10 Stap C. 1-{{[2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 1-  
15 ({{[2-amino-4-(ethylsulfonyl)fenyl]amino}methyl}cyclopentanol (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

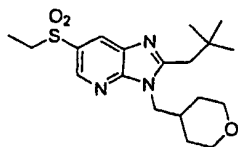
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H),  
20 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,92-1,63 (m, 8H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,08 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 172°C

Voorbeeld 212-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

5



10

Stap A. 5-(Ethylthio)pyridine-2-amine

Aan een oplossing van 5-broom-2-(2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-azadisilolidin-1-yl)pyridine (4 g, 12,7 mmol, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 5499-5511) in tetrahydrofuran (40 ml) werd bij  $-78^{\circ}\text{C}$  onder stikstof n-butyllithium toegevoegd. Na 2 uur werd diethyldisulfide (1,7 ml, 12,7 mmol) toegevoegd en het mengsel werd 3 uur bij  $-78^{\circ}\text{C}$  geroerd. De temperatuur werd geleidelijk verhoogd tot kamertemperatuur gedurende 2 uur. Het mengsel werd in ijswaterig natriumwaterstofcarbonaat gegoten. De organische laag werd afgescheiden en geëxtraheerd met 2 N chloorwaterstofzuur. De waterige laag werd afgescheiden en basisch gemaakt en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (50 ml  $\times$  4). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 1:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (1,23 g, 63 %) als een vaal bruine vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$ : 8,16 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,52 (br, 2H), 2,74 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

MS (ESI) 155 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

Stap B. 5-(Ethylsulfonyl)pyridine-2-amine

Aan een oplossing van 5-(ethylthio)pyridine-2-amine (Stap A, 1,23 g, 7,96 mmol) in dichloormethaan (30 ml) werd trifluorazijnzuur (1,2 ml, 15,9 mmol) en m-chloorperbenzoëzuur (4,3 g, 17,5 mmol) bij 0°C toegevoegd. Het mengsel werd 2 uur bij 0°C geroerd. Waterig natriumsulfiet (20 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan (30 ml x 3) en gewassen met waterig natriumwaterstofcarbonaat (15 ml x 2). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd en leverden de titelverbinding (1,43 g, 97 %) als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,21 (br, 2H), 3,10 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 187 (M + H)<sup>+</sup>, 185 (M - H)<sup>-</sup>

Stap C. 5-(Ethylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-ol

Aan een oplossing van 5-(ethylsulfonyl)pyridine-2-amine (Stap B, 1,43 g, 7,7 mmol) werd salpeterzuur (rokend, 3,2 ml, 77 mmol) bij 90°C toegevoegd en het mengsel werd 15 min geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel in ijswater gegoten. Het resulterende mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (30 ml x 1). De organische extracten werden gewassen met water (15 ml x 2) en geconcentreerd. De overblijvende vaste stof werd gewassen met methanol en opgevangen door filtratie en leverde de titelverbinding (575 mg, 32 %) als een vaal gele vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,62 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 187 (M + H)<sup>+</sup>, 185 (M - H)<sup>-</sup>

Stap D. 2-Chloor-5-(ethylsulfonyl)-3-nitropyridine

Aan een oplossing van 5-(ethylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-ol (Stap C, 575 mg, 2,5 mmol) in thionylchloride (7 ml) werd N,N-dimethylformamide (één druppel) toegevoegd. Het mengsel werd geroerd onder koken onder terugvloei-  
 5 ling gedurende 2 uur en geconcentreerd en leverde de ruwe titelverbinding als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,99 (d, J =  
 10 2,3 Hz, 1H), 3,55 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Stap E. 5-(Ethylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine

15

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 2-chloor-5-(ethylsulfonyl)-3-nitropyridine (Stap D) en 4-aminomethyl-tetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (br 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 3,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,17 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

25 MS (ESI) 330 (M + H)<sup>+</sup>, 328 (M - H)<sup>-</sup>

Stap F. 5-(Ethylsulfonyl)-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine

30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 5-(ethylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine (Stap E) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,95 (br 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,51-3,36 (m, 4H), 3,28 (br, 2H), 3,08 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,03-

1,87 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

MS (ESI) 300 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 298 ( $M - H$ )<sup>-</sup>

5 Stap G. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van 5-  
10 (ethylsulfonyl)-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine (Stap F) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 4,24 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H),  
15 3,36-3,27 (m, 2H), 3,20 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,35-2,16 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 4H), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

MS (ESI) 380 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 378 ( $M - H$ )<sup>-</sup>

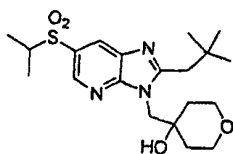
Smeltpunt 191°C

20

Voorbeeld 22

4-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

25



30

Stap A. 5-(Isopropylthio)pyridine-2-amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 21 met behulp van diisopropylidisulfide in plaats van diethyldisulfide.  
35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,59 (br, 2H), 3,14-3,00 (m, 1H), 1,22 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

MS (ESI) 169 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

5

Stap B. 5-(Isopropylsulfonyl)pyridine-2-amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 21 met behulp van 5-  
10 (isopropylthio)pyridine-2-amine (Stap A) in plaats van 5-(ethylthio)pyridine-2-amine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,52 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,81 (dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 5,10 (br, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 1,31 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

15 MS (ESI) 201 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 199 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$

Stap C. 5-(Isopropylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
20 beschreven in Stap C van Voorbeeld 21 met behulp van 5-(isopropylsulfonyl)pyridine-2-amine (Stap B) in plaats van 5-(ethylsulfonyl)pyridine-2-amine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,54 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,33 (dd,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 3,77-3,17 (m, 1H), 1,21 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H),  
25 een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 247 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 245 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$

Stap D. 2-Chloor-5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridine

30 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 21 met behulp van 5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-ol (Stap C) in plaats van 5-(ethylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-ol.

35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,12 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,92 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 3,70-3,41 (m, 1H), 1,22 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

Stap E. 5-(Isopropylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 2-chloor-5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridine (Stap D), 4-(aminomethyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-olhydrochloride (Stap A van Voorbeeld 19) en triethylamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,94 (br, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H),  
10 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 6H), 3,27-3,17 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,6 Hz, 6H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 360 (M + H)<sup>+</sup>, 358 (M - H)<sup>-</sup>

15 Stap F. 5-(Isopropylsulfonyl)-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 5-  
20 (isopropylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine (Stap E) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J =  
2,0 Hz, 1H), 5,31 (br, 1H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,60 (d, J  
25 = 5,9 Hz, 2H), 3,39 (br, 2H), 3,18-3,08 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 330 (M + H)<sup>+</sup>, 328 (M - H)<sup>-</sup>

30 Stap G. 4-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
35 beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van 5-(isopropylsulfonyl)-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-pyridine-2,3-diamine (Stap F) in plaats van 4-(ethylsulfo-

nyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,12 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 410 (M + H)<sup>+</sup>, 408 (M - H)<sup>-</sup>S

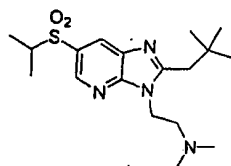
Smeltpunt 179°C

10

### Voorbeeld 23

2-[2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylethaanamine

15



20

Stap A. N'-[5-(Isopropylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-yl]-N,N-dimethylethaan-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 2-chloor-5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridine (Stap D van Voorbeeld 22) en N,N-dimethylethyleendiamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,03 (br, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,35 (d, J = 7,3 Hz, 6H).

30

MS (ESI) 317 (M + H)<sup>+</sup>, 315 (M - H)<sup>-</sup>

Stap B. N<sup>2</sup>-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(isopropylsulfonyl)pyridine-2,3-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 5 beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van N'-[5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridin-2-yl]-N,N-dimethylethaan-1,2-diamine (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,63 (br 1H),  
 10 3,65-3,50 (m, 4H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H),  
 2,36 (s, 6H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 6H).  
 MS (ESI) 287 (M + H)<sup>+</sup>, 285 (M - H)<sup>-</sup>

Stap C. 2-[2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-  
 15 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylethaanamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van N<sup>2</sup>-  
 [2-(dimethylamino)ethyl]-5-(isopropylsulfonyl)pyridine-  
 20 2,3-diamine (Stap B) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J =  
 2,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H),  
 2,89 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,35  
 25 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 1,13 (s, 9H).

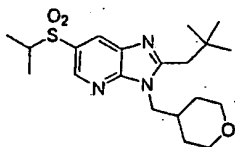
MS (ESI) 287 (M + H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 119°C

## Voorbeeld 24

2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

5



10

Stap A. 5-(Isopropylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 2-chloor-5-(isopropylsulfonyl)-3-nitropyridine (Stap D van Voorbeeld 22) en 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,83 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,77 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,41 (dt,  $J = 11,9, 2,0$  Hz, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,36 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6H).

MS (ESI) 344 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 342 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$

Stap B. 5-(Isopropylsulfonyl)-N $^2$ -(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 5-(isopropylsulfonyl)-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,94 (br 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,51-3,36 (m, 4H), 3,26 (br, 2H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,31 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6H).

MS (ESI) 314 (M + H)<sup>+</sup>, 312 (M - H)<sup>-</sup>

Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

5

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van 5-(isopropylsulfonyl)-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-pyridine-2,3-diamine in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B van Voorbeeld 17).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,32-2,14 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,13 (s, 9H).

15

MS (ESI) 314 (M + H)<sup>+</sup>

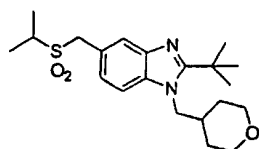
Smeltpunt 201°C

Voorbeeld 25

2-tert-Butyl-5-[(isopropylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

20

25



Stap A. Methyl-3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]-benzooat

30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit methyl-4-chloor-3-nitrobenzooat (Lancaster Synthesis Ltd.) en 4-amino-methyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (br, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H),

4,06-4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,04-1,74 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 2H).

MS (ESI) 295 (M + H)<sup>+</sup>, 293 (M - H)<sup>-</sup>

5 Stap B. Methyl-3-amino-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)amino]benzooat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]benzooat (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (dt, J = 11,7, 2,2 Hz, 2H), 3,22 (br, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H).

MS (ESI) 265 (M + H)<sup>+</sup>, 263 (M - H)<sup>-</sup>

20 Stap C. Methyl-3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]benzooat

Aan een oplossing van methyl-3-amino-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]benzooat (Stap B, 527 mg, 1,93 mmol) in ethylacetaat (16 ml) werd pyvaloylchloride (256 mg, 2,12 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 14 uur roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel geblust met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. Het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd en leverden de titelverbinding (455 mg, 71 %) als een witte vaste stof.

MS (ESI) 349 (M + H)<sup>+</sup>, 348 (M - H)<sup>-</sup>

Stap D. Methyl-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)-1H-benzimidazool-5-carboxylaat

Een mengsel van methyl-3-[(2,2-dimethylpropanoyl)-amino]-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]benzoesaat (Stap C, 455 mg, 1,31 mmol) en pivalinezuur (2,20 g, 21,5 mmol) werd 12 uur bij 120°C geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel verdund met dichloormethaan. De oplossing werd gewassen met 1 N natriumhydroxide waterige oplossing, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 1:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (327 mg, 76 %) als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,55-1,46 (m, 4H).

MS (ESI) 349 (M + H)<sup>+</sup>

20

Stap E. [2-tert-Butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 15 met behulp van methyl-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool-5-carboxylaat (Stap D) in plaats van 1-(cyclopropylmethyl-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool-5-carboxylaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72 (br, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,83 (br, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,54-1,46 (m, 4H).

MS (ESI) 303 (M + H)<sup>+</sup>

35

Stap F. 2-tert-Butyl-5-(chloormethyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 15 met behulp van [2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanol (Stap E) in plaats van [1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (br, 1H), 7,42 (br, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,60-1,47 (m, 4H).

MS (ESI) 321 (M + H)<sup>+</sup>

15

Stap G. 2-tert-Butyl-5-(chloormethyl)-5-[(isopropylthio)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 15 met behulp van 2-tert-butyl-5-(chloormethyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap F) in plaats van 5-(chloormethyl)-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (br, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,81 (heptet, J = 6,6 Hz, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,53-1,49 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

30

MS (ESI) 361 (M + H)<sup>+</sup>

Stap H. 2-tert-Butyl-5-[(isopropylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

35

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-

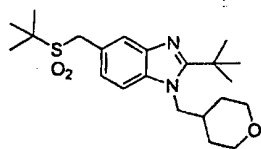
tert-butyl-5-(chloormethyl)-5-[(isopropylthio)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap G) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (br, 1H), 7,36 (br, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,06 (heptet, J = 6,6 Hz, 1H), 2,38-2,23 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

MS (ESI) 393 (M + H)<sup>+</sup>

#### Voorbeeld 26

2-tert-Butyl-5-[(tert-butylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool



Stap A. 2-tert-Butyl-5-[(tert-butylthio)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 15 uit 2-tert-butyl-5-(chloormethyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap F van Voorbeeld 25) en 2-methyl-2-propaanthiol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (br, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,39-2,20 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,52-1,45 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).

MS (ESI) 375 (M + H)<sup>+</sup>

Stap B. 2-tert-Butyl-5-[(tert-butylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-tert-Butyl-5-[(tert-butylthio)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap A) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

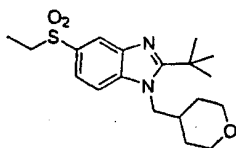
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (br, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,20 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,53-1,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

MS (ESI) 407 (M + H)<sup>+</sup>

Voorbeeld 27

2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan

20



Stap A. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 met behulp van pivaloylchloride in plaats van tert-butylacetylchloride.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,37-3,28 (m, 2H), 3,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,61-1,45 (m, 13H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

ESI-MS 365 (M+H)<sup>+</sup>

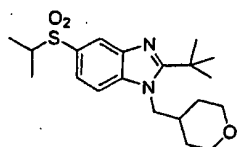
Stap B. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazoolhydrochloride

Aan een oplossing van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap A, 113 mg, 0,31 mmol) in ethylacetaat (3 ml) werd 4 N waterstofchloride in ethylacetaat (1 ml) toegevoegd. Het mengsel werd geconcentreerd en de rest werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat en methanol en leverde de titelverbinding (92,5 mg, 0,23 mmol, 74 %) als een witte vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,73 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,12 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,40-2,26 (m, 1H), 1,81 (s, 9H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  
ESI-MS 365 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Voorbeeld 28

2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan



Stap A. 4-(Isopropylsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-2-nitroaniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.) in plaats van 1-(2-amino-ethyl)pyrrolidine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,71 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,53 (br, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,08-

4,02 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,54,1,38 (m, 2H), 1,32 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H).

ESI-MS 343 (M+H)<sup>+</sup>, 341 (M-H)<sup>-</sup>

5

Stap B. 4-(Isopropylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
10 beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-(isopropylsulfonyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-2-nitroaniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,36 (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 2,0$  Hz, 6,66 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 3H),  
15 3,51-3,38 (m, 2H), 3,32 (br, 2H), 3,18-3,09 (m, 3H), 2,01-1,81 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,28 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6H).

ESI-MS 313 (M+H)<sup>+</sup>, 311 (M-H)<sup>-</sup>

20

Stap C. 2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
25 beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 uit 4-(isopropylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) en pivaloylchloride.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,30 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,38-3,17 (m, 3H), 2,39-2,20 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 13H), 1,30 (d,  $J = 7,3$  Hz, 6H).  
30

ESI-MS 379 (M+H)<sup>+</sup>

Stap D. 2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazoolhydrochloride

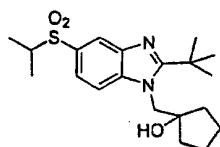
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-tert-butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap C) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,65 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 4,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 1H), 1,82 (s, 9H), 1,66-1,49 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

ESI-MS 379 (M+H)<sup>+</sup>

Voorbeeld 29

1-([2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)cyclopentanol en het hydrochloridezout ervan



Stap A. 1-([4-(Isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)-methyl)cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 met behulp van 1-(aminomethyl)cyclopentanolhydrochloride (J. Med. Chem. 1981, 24, 12-16) en triethylamine in plaats van 1-(2-amino-ethyl)pyrrolidine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (br, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 1,93-1,61 (m, 9H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

MS (ESI) 343 (M + H)<sup>+</sup>, 341 (M - H)<sup>-</sup>

Stap B. 1-([2-Amino-4-(Isopropylsulfonyl)fenyl]amino)-methyl]cyclopentanol

5

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 1-([4-(isopropylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)methyl]cyclopentanol (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-

10 (isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,32 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (br, 1H), 3,43 (br, 2H), 3,25 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 8H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H, een piek

15 van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 131 (M + H)<sup>+</sup>, 311 (M - H)<sup>-</sup>

Stap C. 1-([2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)cyclopentanol

20

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap C van Voorbeeld 17 uit 1-([2-amino-4-(Isopropylsulfonyl)fenyl]amino)methyl]cyclopentanol (Stap B) en pivaloylchloride.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (br, 1H), 7,74 (br, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 8H), 1,58 (s, 9H), 1,30 (d, J = 7,3 Hz, 6H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 131 (M + H)<sup>+</sup>

30

Stap D. 1-([2-tert-Butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)cyclopentanolhydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 1-([2-tert-butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)cyclopentanol (Stap C) in plaats van 2-tert-

35

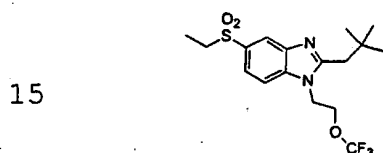
butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (br, 1H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,06-1,44 (m, 17H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 6H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 131 (M + H)<sup>+</sup>

### Voorbeeld 30

10 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool



20 Stap A. 4-(Ethylsulfonyl)-2-nitro-N-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld 2), 25 2-(trifluormethoxy)ethaanaminehydrochloride (J. Org. Chem. 2001, 66, 1061-1063) en triethylamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 (br, 1H), 7,92 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,13 (q, J = 30 7,3 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 343 (M + H)<sup>+</sup>, 341 (M - H)<sup>-</sup>

35 Stap B. 4-(Ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-

(ethylsulfonyl)-2-nitro-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,59-3,47 (m, 3H), 3,44 (br, 2H), 3,07 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

MS (ESI) 313 (M + H)<sup>+</sup>, 311 (M - H)<sup>-</sup>

10 Stap C. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

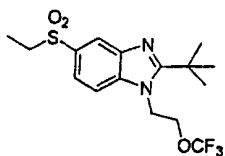
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,33 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H).

MS (ESI) 393 (M + H)<sup>+</sup>

Smeltpunt 133°C

Voorbeeld 312-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan

5



10

Stap A. N-(5-(Ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide

Aan een oplossing van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine (172 mg, 0,55 mmol, Stap B van Voorbeeld 30) in dichloorethaan (12 ml) werd pivaloylchloride (72 mg, 0,6 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 24 uur roeren werd het mengsel geblust met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. De organische laag werd afgescheiden. De waterige laag werd driemaal geëxtraheerd met dichloormethaan. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt en leverde de titelverbinding (187 mg, 86 %) als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65-7,58 (m, 2H), 7,37 (br, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,37 (br, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 397 (M + H)<sup>+</sup>, 395 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap B. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool

N-(5-(Ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide (187 mg, 0,47 mmol, Stap A) werd opgelost in ethanol en 2 N natriumhydroxideo-

plossing. Het mengsel werd 30 min bij 140°C met microgolven behandeld. Het reactiemengsel werd geblust met water en driemaal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd  
 5 boven magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt. De rest werd gezuiverd met behulp van PTLC (hexaan:aceton = 3:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (60 mg, 34 %) als een gele olie.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,73 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,35 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,14 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,26 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  
 MS (ESI) 379 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

15

Stap C. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazoolhydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 20 beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool (Stap B) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

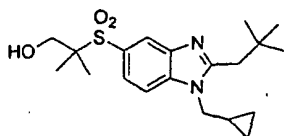
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,25 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,8, 1,5$  Hz, 1H), 5,01 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 4,55 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,36 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,09 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  
 MS (ESI) 379 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

30

Voorbeeld 32

2-([-1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol

5



10

Stap A. 4-Broom-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroaniline

Een mengsel van 1,4-dibroom-2-nitrobenzeen (750 mg, 2,7 mmol) en cyclopropaanmethyleenamine (579 µl, 6,7 mmol) werd 18 uur bij 80°C geroerd. Het mengsel werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (ethylacetaat als eluent) en leverde de titelverbinding (723 mg, 100 %) als een oranje vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 2H).

MS (ESI) 271 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Stap B. 4-Broom-N<sup>1</sup>-(cyclopropylmethyl)benzeen-1,2-diamine

Een mengsel van 4-broom-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroaniline (Stap A, 1,7 g, 6,2 mmol), ijzer (1,7 g, 31,2 mmol) en ammoniumchloride (33 mg, 0,62 mmol) in ethanol (18 ml) en water (6 ml) werd 4 uur geroerd onder koken onder terugvloeiokoeling. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel gefiltreerd en werd het filtraat geconcentreerd. De rest werd opgelost in ethylacetaat (40 ml) en het mengsel werd gewassen met water dat waterige ammoniak bevatte. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd en leverde de titelverbinding (1,48 g, 98 %) als een bruine olie.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,88 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,42 (br, 3H), 2,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,19-1,06 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 2H), 0,27-0,22 (m, 2H).

5 MS (ESI) 241 ( $M + H$ ) $^+$ .

Stap C. 5-Broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool en

10 N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-3,3-dimethylbutaanamide

Aan een oplossing van 4-broom- $\text{N}^1$ -(cyclopropylmethyl)-benzeen-1,2-diamine (Stap B, 1,48 g, 6,15 mmol) in ethylacetaat (30 ml) werd tert-butylacetylchloride (940  $\mu\text{l}$ , 6,77 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 1 uur roeren werd p-tolueensulfonzuurmonohydraat (1,29 g, 6,77 mmol) toegevoegd en werd het mengsel 9 uur geroerd onder koken onder terugvloeiakoeling. Water (20 ml) en waterige ammoniak (10 ml) werden toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (30 ml  $\times$  2) en gewassen met pek (10 ml). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 9:1 als eluent) en gaf 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool (965 mg, 49 %) als een bruine olie en N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-3,3-dimethylbutaanamide (761 mg, 36 %) als een witte vaste stof.

30 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,88 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,33 (dd,  $J = 8,5, 1,8$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,05 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,19-1,10 (m, 1H), 1,07 (s, 9H), 0,63-0,57 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 2H).

35 MS (ESI) 321 ( $M + H$ ) $^+$ .

N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-3,3-dimethylbutaanamide:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (br, 1H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,96 (br, 1H), 2,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,14-0,98 (m, 10H), 0,61-0,52 (m, 2H), 0,27-0,21 (m, 2H).

5 MS (ESI) 339 (M + H)<sup>+</sup>, 337 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap D. 5-Broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool

10 Een mengsel van N-(5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)-amino]fenyl)-3,3-dimethylbutaanamide (Stap C, 761 mg, 2,24 mmol) en p-tolueensulfonzuurmonohydraat (426 mg, 2,24 mmol) in toluen (40 ml) werd 23 uur geroerd onder koken onder terugvloeiakoeling met een Dean-Stark apparaat. Water  
15 (10 ml) en waterige ammoniak (5 ml) werden toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (20 ml x 2). De organische extracten werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 9:1 als eluent) en gaf de titelverbinding (651 mg, 90 %) als een bruine olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,19-1,10 (m, 1H), 1,07 (s,  
25 9H), 0,63-0,57 (m, 2H), 0,39-0,33 (m, 2H).

MS (ESI) 321 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap E. Methyl-[[1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio]acetaat

30

Aan een oplossing van 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool (Stap D, 1,40 g, 4,36 mmol) in 1,4-dioxaan (9 ml) werd N,N-diisopropylethylamine (1,52 ml, 8,72 mmol), methylmercaptoacetaat  
35 (0,39 ml, 4,36 mmol), tris(dibenzylideenaceton)dipalladium(0) (200 mg, 0,218 mmol) en 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimethylxantheen (252 mg, 0,436 mmol) toegevoegd. Het

mengsel werd 21 uur onder stikstofatmosfeer verwarmd tot koken onder terugvloei-koeling. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk geconcentreerd en gaf een donker bruine stroop. De rest werd gezuiverd met behulp van sili-  
 5 cagel kolomchromatografie (hexaan:ethylacetaat = 5:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (1,95 g, kwant.) als een oranje stroop.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J =  
 10 6,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,22-1,13 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,63-0,57 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 2H).

15 Stap F. Methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-  
 20 benzimidazol-5-yl]thio)acetaat (Stap E) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (br s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,15-1,06 (m,  
 25 10H), 0,70-0,60 (m, 2H), 0,44-0,35 (m, 2H).

MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Stap G. Methyl-2-([cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropanoaat

Aan een oplossing van methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat (Stap F, 990 mg, 2,61 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) werd natriumhydride (230 mg, 5,75 mmol) en methyl-  
 35 jodide (350 µl, 5,75 mmol) bij 0°C toegevoegd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel geblust met water en driemaal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecom-

bineerde organische lagen werden gedroogd boven natriumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 3:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (852 mg, 80 %) als een gele visceuze olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (br s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,20-1,03 (m, 10H), 0,71-0,57 (m, 2H), 0,46-0,32 (m, 2H).  
MS (ESI) 407 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap H. 2-{-1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol

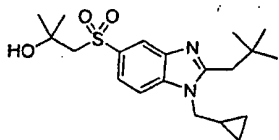
Aan een suspensie van lithiumaluminiumhydride (37 mg, 0,98 mmol) in tetrahydrofuran (4 ml) werd een oplossing van methyl-2-{-cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropanoaat (Stap G, 400 mg, 0,98 mmol) in tetrahydrofuran (4 ml) bij 0°C toegevoegd. Na 3 uur roeren bij 0°C werd het mengsel geblust met kaliumfluoride (170 mg, 2,96 mmol) en natriumsulfaat-decahydraat (1,26 g, 3,92 mmol) bij 0°C, gefiltreerd door een laag celite en geconcentreerd. De resulterende rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 1:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (345 mg, 93 %) als een witte amorfe vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,17-1,07 (m, 10H), 0,71-0,60 (m, 2H), 0,45-0,35 (m, 2H).  
MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 33

1-([1-(Cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-2-ol

5



10

Aan een oplossing van 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool (Voorbeeld 4, 67 mg, 0,21 mmol) in tetrahydrofuran werd lithiumbis(trimethylsilyl)amide (1,06 M in hexaan, 217  $\mu$ l, 0,23 mmol) bij  $-40^{\circ}\text{C}$  onder stikstofatmosfeer toegevoegd. Na 5 min roeren werd overmaat aceton bij  $-40^{\circ}\text{C}$  toegevoegd en liet men het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur. Na 18 uur roeren werd het mengsel geblust met verzadigde ammoniumchloride waterige oplossing en driemaal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven natriumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van PTLC (hexaan:ethylacetaat = 1:1, driemaal) en leverde de titelverbinding (6,4 mg, 8 %) als een witte amorfe vaste stof.

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 8,8$ , 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,13 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,28-1,19 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,68-0,59 (m, 2H), 0,43-0,35 (m, 2H).

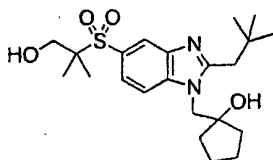
30

MS (ESI) 379 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Voorbeeld 34

1-{[2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]cyclopentanol

5



10

Stap A. 1-{[(4-Broom-2-nitrofenyl)amino]methyl}cyclopentanol

Het mengsel van 2,5-dibroomnitrobenzeen (Tokyo Kasei  
Kogyo Co., Ltd., 5,4 g, 19,2 mmol), 1-(aminomethyl)cyclopentanolhydrochloride (J. Med. Chem. 1981, 24, 12-16, 4,3 g, 28,4 mmol) en N,N-diisopropylethylamine (8,4 ml, 48,1 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinon (32 ml) werd 30 min bij 200°C met microgolven behandeld. De reactie werd geblust met water en driemaal geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven natriumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 5:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (2,6 g, 43 %) als een oranje amorfe vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,36 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,96-1,67 (m, 8H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.  
MS (ESI) 315 (M + H)<sup>+</sup>, 313 (M - H)<sup>-</sup>.

30

Stap B. 1-{[(2-Amino-4-broomfenyl)amino]methyl}cyclopentanol

35

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 32 met behulp van 1-

{{(4-broom-2-nitrofenyl)amino)methyl}cyclopentanol (Stap A) in plaats van 4-broom-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,89 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,1, 1H), 3,50 (br s, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,95-1,62 (m, 8H), pieken van OH en NH werden niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 285 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Stap C. 1-{{(5-Broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-1-yl)methyl}cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 1-  
15 {{(2-amino-4-broomfenyl)amino)methyl}cyclopentanol (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-isopropylsulfonyl)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (br s, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,92-1,52 (m, 8H), 1,32 (s, 1H), 1,05  
20 (s, 9H).

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Stap D. Methyl-{{2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 met behulp van 1-  
{{(5-broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-1-yl)-methyl}cyclopentanol (Stap C) in plaats van 5-broom-1-  
30 (cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85 (br s, 1H), 7,35 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,92-1,60 (m, 8H), 1,06 (s, 9H, een piek van OH werd niet geïdentificeerd.  
35

MS (ESI) 391 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap E. Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 5 beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat (Stap D) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =  
 10 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,91-1,60 (m, 8H), 1,08 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>.

15

Stap F. Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl)-2-methylpropanoaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 20 beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl)acetaat (Stap E) in plaats van methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl)acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J =  
 25 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 1,94-1,60 (m, 8H), 1,65 (s, 6H), 1,38 (s, 1H), 1,08 (s, 9H)

30 MS (ESI) 451 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap G. 1-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol

35

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van me-

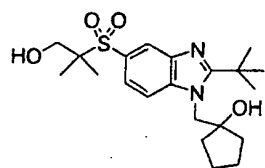
thyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[(1-hydroxycyclopentyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropanoaat (Stap F) in plaats van 2-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropanoaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,75 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,89-1,60 (m, 8H), 1,34 (s, 6H), 1,33 (s, 1H), 1,09 (s, 9H)

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>.

### Voorbeeld 35

1-({2-tert-Butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol



Stap A. N-(5-Broom-2-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-amino)fenyl)-2,2-dimethylpropanamide

Aan een oplossing van 1-[(2-amino-4-broomfenyl)-amino]methyl(cyclopentanol (Stap B van Voorbeeld 34, 1,3 g, 4,15 mmol) in ethylacetaat (100 ml) werd pivaloylchloride (511 mg, 4,15 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel geblust met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. Het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 5:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (1,3 g, 75 %) als een beige amorfe vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,17 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,93-1,61 (m, 8H), 1,34 (s, 9H).

5 MS (ESI) 371 (M + H)<sup>+</sup>, 369 (MM - H)<sup>-</sup>.

Stap B. 1-[(5-Broom-2-tert-butyl-1H-benzimidazol-1-yl)-methyl]cyclopentanol

10 Aan een oplossing van N-(5-broom-2-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide (Stap A, 1,3 g, 3,41 mmol) in tolueen (100 ml) werd p-tolueensulfonzuurmonohydraat (130 mg, 0,68 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd en het mengsel werd 23 uur bij  
15 140°C geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd p-tolueensulfonzuurmonohydraat (130 mg, 0,68 mmol) toegevoegd en het mengsel werd verwarmd tot 140°C. Na 26 uur roeren bij 140°C werd het mengsel geblust met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. Het mengsel  
20 werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat:di-chloormethaan = 5,5:1:0,5 als eluent) en leverde de titel-  
25 verbinding (453 mg, 38 %) als een beige amorphe vaste stof.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,88-1,69 (m, 8H), 1,57 (s, 9H), 1,22 (s, 1H).  
MS (ESI) 353 (M + H)<sup>+</sup>.

30

Stap C. Methyl-((2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclopentyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl)thio)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
35 beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 met behulp van 1-[(5-broom-2-tert-butyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]cyclo-

pentanol (Stap B) in plaats van 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H),  
 5 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 1,89-1,70 (m, 8H), 1,57 (s, 9H), 1,24 (s, 1H).

MS (ESI) 377 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Stap D. Methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclopentyl)-methyl-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld met behulp van methyl-  
 15 imidazol-5-yl}thio)acetaat (Stap C) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (s, 1H), 7,78 (br s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 8H), 1,60 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

20 MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>, 369 (MM - H)<sup>-</sup>.

25 Stap E. Methyl-2-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropanoaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat (Stap D) in plaats van  
 30 methyl-[[1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,88-1,70 (m, 8H), 1,63 (s, 6H), 1,60 (s,  
 35 9H), 1,35 (s, 1H).

MS (ESI) 437 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap F. 2-({2-tert-butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol

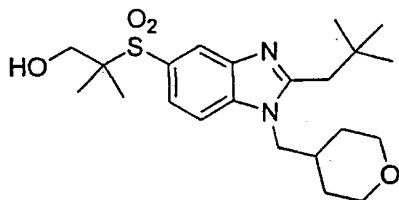
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 5 beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-2-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl)-2-methylpropanoaat (Stap E) in plaats van methyl-2-[[1-(cyclopentylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl]-2-methyl-  
 10 propanoaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,60 (s, 9H), 1,34 (s, 1H), 1,33 (s, 6H).

15 MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 36

2-[[2-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl]-2-methylpropan-1-ol  
 20 en het hydrochloridezout ervan



25

Stap A. 4-Broom-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline

30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 4-broom-1-fluor-2-nitrobenzeen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (br, 1H), 7,51 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 2H), 3,42 (dt, J = 11,7, 2,3

Hz, 2H), 3,21 (dd,  $J = 6,9, 5,6$  Hz, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H).

MS (ESI) 315 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Stap B. 4-Broom-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 32 met behulp van 4-  
10 broom-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline (Stap A) in plaats van 4-broom-N-(cyclopropylmethyl)2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,92 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 5H), 2,99 Hz, 2H), 1,96-1,79 (m, 1H),  
15 1,76-1,71 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 2H).

MS (ESI) 285 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Stap C. 5-Broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap F van Voorbeeld 1 met behulp van 4-broom-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-di-  
25 amine (Stap B) in plaats van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(isopropylsulfonyl)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,88 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 8,6, 1,7$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 2,79  
30 (s, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 4H), 1,07 (s, 9H).

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap D. Methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio)acetaat

Een mengsel van 5-broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap C, 300 mg, 0,82 mmol), N,N-diisopropylethylamine (286  $\mu$ l, 1,64 mmol), methylmercaptoacetaat (73  $\mu$ l, 0,82 mmol), tris(dibenzylideenaceton)dipalladium(0) (37,5 mg, 0,041 mmol) en 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimethylxantheen (47,4 mg, 0,082 mmol) in 1,4-dioxaan werd 30 min bij 120°C met microgolven behandeld. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd door een laag celite. Het filtraat werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silica-gel (hexaan:ethylacetaat = 3:2 vervolgens 1:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (318 mg, 99 %) als een gele visceuze olie.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,87 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

MS (ESI) 391 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

25 Stap E. Methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio)acetaat (Stap D) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 8,6, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,35-3,26 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 4H), 1,10 (s, 9H).

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Stap F. Methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropanoaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat (Stap E) in plaats van methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,65 (s, 6H), 1,52-1,42 (m, 4H), 1,11 (s, 9H).

MS (ESI) 451 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Stap G. ([2-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropanoaat (Stap F) in plaats van methyl-2-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropanoaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 4H), 1,35 (s, 6H), 1,12 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap H. 2-([2-(2,2-Dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-olhydrochloride

5

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van ([2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol (Stap

10

F) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,30-2,05

15

(m, 1H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,35 (s, 6h, 1,20 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

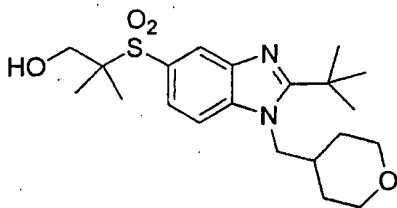
MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Voorbeeld 37

20

2-([2-tert-Butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol en het hydrochloridezout ervan

25



30

Stap A. N-(5-Broom-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-amino]fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide

35

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 35 met behulp van 4-broom-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B van Voorbeeld 36) in plaats van 1-[(2-amino-4-broomfenyl)amino]methyl)cyclopentanol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 12,5, 5,1 Hz, 2H), 3,89 (br, 1H), 3,49 (ddd, J = 11,7, 11,7, 2,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H),  
 5 1,90-1,80 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).  
 MS (ESI) 369 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Stap B. 5-Broom-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 32 met behulp van N-(5-broom-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide (Stap A) in plaats van N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-3,3-dimethylbutaanamide.  
 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,32-  
 20 2,21 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,53-1,47 (m, 4H).  
 MS (ESI) 351 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Stap C. Methyl-2-[[2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio]acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 met behulp van 5-broom-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap B) in plaats van 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool.  
 30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 2H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,45-3,27 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,66-1,48 (m, 13H).  
 35 MS (ESI) 377 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap D. Methyl-([2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-2-([2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio)acetaat (Stap C) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J =  
10 8,6 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 13H).

MS (ESI) 377 (M + H)<sup>+</sup>.

15

Stap E. Methyl-([2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropanoaat

20 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-([2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat (Stap D) in plaats van methyl-([1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-  
25 benzimidazol-5-yl]sulfonyl)acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,28 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 19H).

30 MS (ESI) 437 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap F. ([2-tert-Butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol

35 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-([2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-

benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropanoaat (Stap E) in plaats van methyl-{{1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropanoaat.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,05 (br, 1H), 2,38-2,21 (m, 1H), 1,18-1,50 (m, 13H), 1,33 (s, 6H).  
MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>.

10

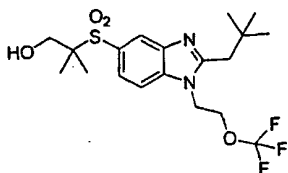
Stap G. 2-{{2-tert-Butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-olhydrochloride

- 15 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van {{2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol (Stap F) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,14 (br, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,22 (br, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,55-1,39 (m, 4H), 1,21 (s, 6H).  
25 MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>.

## Voorbeeld 38

2-({2-(2,2-Dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol



Stap A. 4-Broom-2-nitro-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 2-(trifluormethoxy)ethaanaminehydrochloride (J. Org. Chem. 2001, 66, 1061-1063), 4-broom-1-fluor-2-nitrobenzeen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en N,N-diisopropylethylamine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,36 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,17 (br, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,22 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,67 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H).

MS (ESI) 328 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 326 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

Stap B. 4-Broom-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-broom-2-nitro-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,92-6,86 (m, 2H), 6,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,60-3,34 (m, 5H).

MS (ESI) 299 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Stap C. N-(5-Broom-2-([2-(trifluormethoxy)ethyl]amino)-  
fenyl)-3,3-dimethylbutaanamide

Aan een oplossing van 4-broom-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)-  
 5 ethyl]benzeen-1,2-diamine (Stap B, 752 mg, 2,51 mmol) in  
 ethylacetaat (22 ml) werd tert-butylacetylchloride (355  
 mg, 2,64 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 2 uur  
 roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel verdund met  
 ethylacetaat. De organische oplossing werd gewassen met  
 10 verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing,  
 pekkel, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminder-  
 de druk geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp  
 van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylace-  
 taat = 4:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (728  
 15 mg, 73 %) als een witte vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m,  
 2H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,43-  
 3,34 (br, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,12 (s, 9H).

MS (ESI) 397 (M + H)<sup>+</sup>, 395 (M - H)<sup>-</sup>.

20

Stap D. 5-Broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluor-  
methoxy)ethyl]-1H-benzimidazool

Een mengsel van N-(5-broom-2-([2-(trifluormethoxy)-  
 25 ethyl]amino)fenyl)-3,3-dimethylbutaanamide (Stap C, 728  
 mg, 1,83 mmol) en p-tolueensulfonzuurmonohydraat (350 mg,  
 1,83 mmol) in toluen (20 ml) werd 8 uur bij 120°C ge-  
 roerd. Vervolgens liet men het mengsel afkoelen tot kamer-  
 temperatuur gedurende de nacht om kristallijne precipita-  
 30 ten te leveren. De precipitaten werden opgevangen door  
 filtratie, en opgelost in ethylacetaat en verzadigde na-  
 triumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. De organische  
 laag werd afgescheiden, gewassen met pekkel, gedroogd boven  
 magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd  
 35 en leverde de titelverbinding (555 mg, 80 %) als een brui-  
 ne vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,09 (s, 9H).

5 MS (ESI) 379 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap E. Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat

10 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 met behulp van 5-broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool (Stap D) in plaats van 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,1 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,10 (s, 9H).

MS (ESI) 405 (M + H)<sup>+</sup>.

20

Stap F. Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)acetaat

25 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat (Stap E) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 1,12 (s, 9H).

MS (ESI) 437 (M + H)<sup>+</sup>, 435 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap G. Methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropanoaat

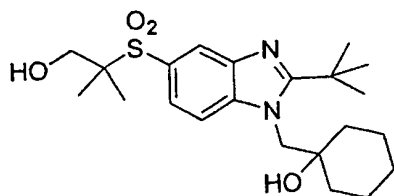
- 5 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}acetaat (Stap F) in plaats van methyl-({1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}acetaat.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (br, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,12 (s, 9H).
- 15 MS (ESI) 465 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap H. 2-({2-(2,2-Dimethylpropyl)-1-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol

- 20 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropanoaat
- 25 (Stap G) in plaats van methyl-({1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl)sulfonyl}-2-methylpropanoaat.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,13 (s, 9H).
- 30 MS (ESI) 437 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 39

1-({2-tert-Butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl}methyl)cyclohexanol en het hydrochloridezout ervan



Stap A. 1-{[(4-Broom-2-nitrofenyl)amino]methyl}cyclohexanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 4-broom-1-fluor-2-nitrobenzeen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1-(aminomethyl)cyclohexanolhydrochloride (J. Med. Chem. 1981, 24, 7-12) en N,N-diisopropylethylamine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,34 (br, 1H), 8,32 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 3,29 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,73-1,19 (m, 2H).

MS (ESI) 329 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 327 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

Stap B. 1-{[(2-Amino-4-broomfenyl)amino]ethyl}cyclohexanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 32 met behulp van 1-{[(4-broom-2-nitrofenyl)amino]methyl}cyclohexanol (Stap A) in plaats van 4-broom-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroaniline.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,88 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 3,48 (br, 3H), 3,01 (s, 2H), 1,99-1,26 (m, 1H).

MS (ESI) 299 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 297 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

Stap C. 1-[(5-Broom-2-tert-butyl-1H-benzimidazol-1-yl)-methyl]cyclohexanol

5 Aan een oplossing van 1-{[(2-amino-4-broomfenyl)-amino]ethyl}cyclohexanol (Stap B, 892 mg, 2,8 mmol) in toluleen (15 ml) werd pivaloylchloride (379  $\mu$ l, 3,1 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 15 min roeren werd p-tolueensulfonzuurmonohydraat (533 mg, 2,8 mmol) toegevoegd  
 10 en werd het mengsel 17 uur onder koken onder terugvloei-koeling met een Dean-Stark apparaat geroerd. Water (5 ml) en verzadigde natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing werden toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (15 ml  $\times$  3). De organische extracten werden  
 15 gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel (hexaan:ethylacetaat = 9:1 vervolgens 4:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (215 mg, 21 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J$  = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H),  
 20 1,81-1,13 (m, 20).

MS (ESI) 365 ( $M + H$ ) $^+$ .

Stap D. Methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 36 met behulp van 1-[(5-broom-2-tert-butyl-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]cyclo-  
 30 hexanol (Stap C) in plaats van 5-broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J$  = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H),  
 35 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,72-1,43 (m, 20H).

MS (ESI) 391 ( $M + H$ ) $^+$ , 435 ( $M + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

Stap E. Methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)acetaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}thio)acetaat (Stap D) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J =  
10 8,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,76-1,46 (m, 20H).

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>, 421 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap F. Methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)-methyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropanoaat

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]-1H-  
20 benzimidazol-5-yl}sulfonyl)acetaat (Stap E) in plaats van methyl-{[1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J =  
9,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,2, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H),  
25 3,72 (s, 3H), 1,74-1,46 (m, 19H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 451 (M + H)<sup>+</sup>, 495 (M + HCOO)<sup>-</sup>.

Stap G. 1-({2-tert-Butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclohexanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-({2-tert-butyl-1-[(1-hydroxycyclohexyl)methyl]-1H-  
35 benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropanoaat (Stap F) in plaats van methyl-2-{[1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-di-

methylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropanoaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H),  
5 3,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,76-1,47 (m, 19H), 1,33 (s, 6H).

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>, 467 (M + HCOO)<sup>-</sup>.

10 Stap H. 1-({2-tert-Butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl}methyl)cyclohexanol-hydrochloride

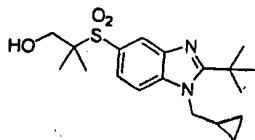
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 1-  
15 ({2-tert-butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl}methyl)cyclohexanol (Stap G) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H),  
20 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,57-1,37 (m, 10H), 1,22 (s, 6H).

MS (ESI) 423 (M + H)<sup>+</sup>, 467 (M + HCOO)<sup>-</sup>.

#### Voorbeeld 40

25 2-{-2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol



30

35

Stap A. N-{5-Broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-  
2,2-dimethylpropaanamide

5 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 35 met behulp van 4-broom-N<sup>1</sup>-(cyclopropylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B van Voorbeeld 32) in plaats van 1-{[(2-amino-4-broom-fenyl)amino]methyl}cyclopentanol.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (br, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,71 (br, 1H), 2,88 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,58-0,52 (m, 2H), 0,26-0,21 (m, 2H).  
MS (ESI) 325 (M + H)<sup>+</sup>, 323 (M - H)<sup>-</sup>.

15

Stap B. 5-Broom-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazool

Een mengsel van N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)-  
20 amino]fenyl}-2,2-dimethylpropaanamide (Stap A, 1,41 g, 4,34 mmol) en p-tolueensulfonzuurmonohydraat (825 mg, 4,34 mmol) in tolueen (50 ml) werd 20 uur bij 120°C geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel geblust met natriumwaterstofcarbonaat waterige oplossing. De organi-  
25 sche laag werd afgescheiden. De waterige laag werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd boven magnesiumsulfaat en onder verminderde druk geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over si-  
30 licagel (hexaan:ethylacetaat = 10:1 als eluent) en leverde de titelverbinding (1,40 g, kwantum opbrengst) als een licht bruine olie.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J =  
35 6,6 Hz, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,21-1,11 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 2H), 0,50-0,44 (m, 2H).

MS (ESI) 307 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap C. Methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio}acetaat

5 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 met behulp van 5-broom-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazool (Stap B) in plaats van 5-broom-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazool.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,22-1,13 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 2H), 0,51-0,46 (m, 2H).  
MS (ESI) 307 (M + H)<sup>+</sup>.

15

Stap D. Methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}acetaat

20 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]thio}acetaat (Stap C) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,25-1,14 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).  
MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>, 363 (M - H)<sup>-</sup>.

30 Stap E. Methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropanoaat

35 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap G van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}acetaat (Stap D) in plaats van methyl-{[1-

(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}acetaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 2, 9H), 1,25-1,13 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).

MS (ESI) 393 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap F. 2-{[-2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol

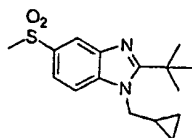
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap H van Voorbeeld 32 met behulp van methyl-{[2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropanoaat (Stap E) in plaats van methyl-2-{[1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropanoaat.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,32 (s, 6H), 1,28-1,14 (m, 1H), 0,76-0,70 (m, 2H), 0,55-0,50 (m, 2H).

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 41

2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool



Stap A. N-[2-[(Cyclopropylmethyl)amino]-5-(methylsulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 31 met behulp van 2-amino-1-(N-cyclopropylmethylamino)-4-(methylsulfonyl)benzeen (Stap B van Voorbeeld 4 in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68-7,63 (m, 2H), 7,38 (br, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,01 (s,

3H), 1,37 (s, 9H), 1,20-1,07 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 325 (M + H)<sup>+</sup>, 323 (M - H)<sup>-</sup>.

5

Stap B. 2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 31 met behulp van N-[2-((cyclopropylmethyl)amino)-5-(methylsulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide (Stap A) in plaats van N-(5-(ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,60 (s, 9H), 1,24-1,11 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).

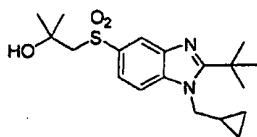
MS (ESI) 307 (M + H)<sup>+</sup>.

20

Voorbeeld 42

1-{[2-tert-Butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol

25



30

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Voorbeeld 33 met behulp van 2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool (Voorbeeld 41) in plaats van 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool.

35

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J =

6,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,43 (s, 6H), 1,25-1,12 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 2H).

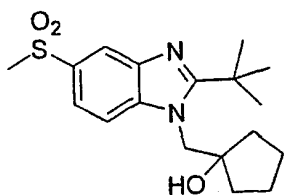
MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>.

5

Voorbeeld 43

1-([2-tert-Butyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-methyl)cyclopentanol

10



15

Stap A. 1-([4-(Methylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)-methyl)cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-fluor-4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Acros Organics) en 1-(aminomethyl)cyclopentanolhydrochloride (J. Med. Chem. 1981, 24, 7-12).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (br, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,92-1,73 (m, 9H). MS (ESI) 315 (M + H)<sup>+</sup>, 313 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap B. 1-([2-Amino-4-(methylsulfonyl)fenyl]amino)-methyl)cyclopentanol

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 1-([4-(methylsulfonyl)-2-nitrofenyl]amino)methyl)cyclopentanol (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,44 (br, 1H), 3,46 (br, 2H), 3,25 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,95-1,65 (m, 9H).

5 MS (ESI) 285 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 283 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

Stap C. N-[2-{[(1-Hydroxycyclopentyl)methyl]amino}-5-(methylsulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide

10 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 31 met behulp van 1-({[2-amino-4-(methylsulfonyl)fenyl]amino}methyl)cyclopentanol (Stap B) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N $^1$ -[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,62 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (br, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,79 (br, 1H), 3,28 (d,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,93-1,63 (m, 9H), 1,36 (s, 9H).

MS (ESI) 369 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 367 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

20

Stap D. 1-{[2-tert-Butyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol

25 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 31 met behulp van N-[2-{[(1-hydroxycyclopentyl)methyl]amino}-5-(methylsulfonyl)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide (Stap C) in plaats van N-(5-(ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide.

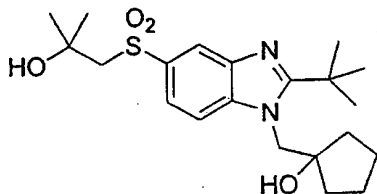
30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,91-1,69 (m, 8H), 1,59 (s, 9H), een piek van OH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 351 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 395 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

Voorbeeld 44

1-({2-tert-Butyl-5-{(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl}}-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol en het hydrochloridezout ervan

5



10

Stap A. 1-({2-tert-Butyl-5-{(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl}}-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol

15 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Voorbeeld 33 met behulp van 1-{{2-tert-butyl-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl}methyl}-cyclopentanol (Voorbeeld 43) in plaats van 1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool.

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,86-1,69 (m, 8H), 1,60 (s, 9H), 1,44 (s, 6H), pieken van OH werden niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

25

Stap B. 1-({2-tert-Butyl-5-{(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl}}-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanolhydrochloride

30 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 1-({2-tert-butyl-5-{(2-hydroxy-2-methylpropyl)sulfonyl}}-1H-benzimidazol-1-yl)methyl)cyclopentanol (Stap A) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

35

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,21 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,51 (s, 2H),

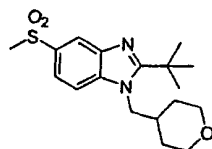
1,77-1,44 (m, 17H), 1,78 (s, 6H), pieken van OH werden niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>, 453 (M + HCOO)<sup>-</sup>.

5 Voorbeeld 45

2-tert-Butyl-5-(methylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

10



15 Stap A. 4-(Methylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-fluor-4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Acros Organics Ltd.) en 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,54 (br, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H).

MS (ESI) 315 (M + H)<sup>+</sup>, 313 (M - H)<sup>-</sup>.

30 Stap B. 4-(Methylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-(methylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (br, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,36 (br, 2H), 3,11 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 1H),  
 5 1,79-1,69 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H).  
 MS (ESI) 285 (M + H)<sup>+</sup>, 283 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap C. 2,2-Dimethyl-N-(5-(methylsulfonyl)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]fenyl}propaanamide

10

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 31 met behulp van 4-(methylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-  
 15 N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (br, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 2H),  
 20 1,47-1,30 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), een piek van NH werd niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 369 (M + H)<sup>+</sup>, 367 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap D. 2-tert-Butyl-5-(methylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool

25

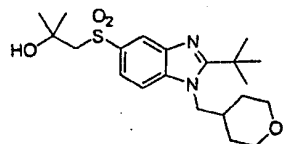
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 31 met behulp van 2,2-dimethyl-N-{5-(methylsulfonyl)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]fenyl}propaanamide (Stap C) in plaats van  
 30 N-(5-(ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}-fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,37-2,21 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,54-1,49 (m, 4H).

MS (ESI) 351 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 46

1-{[2-tert-Butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-  
5 benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol



10

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
beschreven in Voorbeeld 33 met behulp van 2-tert-butyl-5-  
15 (methylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-  
benzimidazool (Voorbeeld 45) in plaats van 1-(cyclo-  
propylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-  
1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =  
20 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J =  
7,9 Hz, 2H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,36-3,27  
(m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,37-2,20 (m, 1H), 1,59 (s, 9H),  
1,53-1,48 (m, 4H), 1,44 (s, 6H).

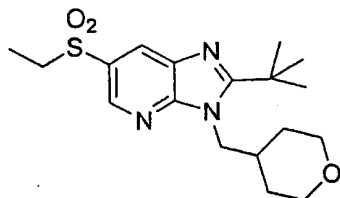
MS (ESI) 409 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Voorbeeld 47

2-tert-Butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine en het hydrochloride-zout ervan

5



10

Stap A. 5-Broom-3-nitropyridin-2(1H)-on

Aan een oplossing van 5-broompyridin-2(1H)-on (Aldrich, 3,0 g, 17,2 mmol) in zwavelzuur (18 ml) werd salpeterzuur (60-61 %, Waku Pure Chemical Industries, Ltd., 6 ml) bij 0°C toegevoegd. Men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur en dit werd 3 uur geroerd. Het mengsel werd in ijswater gegoten en verkregen precipitaat werd op-

20 gevangen door filtratie. De vaste stof werd gewassen met water en onder vacuüm gedroogd en leverde de titelverbinding (2,5 g, 68 %) als een gele vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,21 (br, 1H), 8,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

25 MS (ESI) 217 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap B. 5-Broom-2-chloor-3-nitropyridine

Een mengsel van 5-broom-3-nitropyridin-2(1H)-on (Stap A, 2,5 g, 10,4 mmol), fosforylchloride (25 ml) en N,N-dimethylformamide (2,5 ml) werd 3 uur onder koken onder terugvloei-  
 30 koeling geroerd. Na verwijdering van oplosmiddel werd de rest opgelost in water (20 ml) en diethylether (20 ml) bij 0°C en werd de oplossing afgescheiden. De organische laag werd gewassen met verzadigde natriumwaterstof-  
 35 carbonaat, gedroogd boven natriumsulfaat en geconcentreerd

en leverde de titelverbinding (2,5 g, 89 %) als een vaal gele vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,70 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H).

5

Stap C. 5-Broom-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)pyridine-2-amine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 5-broom-2-chloor-3-nitropyridine (Stap B), 4-aminomethyltetrahydropyran (Apollo Scientific Ltd.) en triethylamine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,54 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,54 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 2H).

15

MS (ESI) 316 ( $M + H$ ) $^+$ , 314 ( $M - H$ ) $^-$ .

Stap D. 5-Broom-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine

20

Een mengsel van 5-broom-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine (Stap C, 792 mg, 2,51 mmol) en 3 % platina op sulfidekoolstof (N.E.CHEMCAT, 125 mg) in methanol (9 ml) en tetrahydrofuran (9 ml) werd 3 uur onder waterstof bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd door een laag celite en het filtraat werd geconcentreerd en leverde de ruwe titelverbinding (764 mg) als rode visceuze olie.

25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,76 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 4,19 (br s, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,32 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,20 (br s, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H).

30

MS (ESI) 286 ( $M + H$ ) $^+$ .

35

Stap E. N-{5-Broom-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-amino]pyridin-3-yl}-2,2-dimethylpropaanamide

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
5 beschreven in Stap A van Voorbeeld 35 met behulp van 5-broom-N<sup>2</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2,3-diamine (Stap D) in plaats van 1-{[(2-amino-4-broomfenyl)-amino]methyl}cyclopentanol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J =  
10 2,2 Hz, 1H), 7,01 (br s, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,31 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

MS (ESI) 370 (M + H)<sup>+</sup>, 368 (M - H)<sup>-</sup>.

15

Stap F. 6-Broom-2-tert-butyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
20 beschreven in Stap B van Voorbeeld 31 met behulp van N-{5-broom-2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]pyridin-3-yl}-2,2-dimethylpropaanamide (Stap E) in plaats van N-(5-(ethylsulfonyl)-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}fenyl)-2,2-dimethylpropaanamide.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,65-2,47 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,54-1,38 (m, 4H).

MS (ESI) 352 (M + H)<sup>+</sup>.

30

Stap G. 2-tert-Butyl-6-(ethylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
35 beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 uit 6-broom-2-tert-butyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-

b]pyridine (Stap F) en ethaanthiol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H),  
 5 3,39-3,28 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 7,3 Hz, 2H), 2,68-2,52 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,61-1,42 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 334 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Stap H. 2-tert-Butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-  
 15 tert-butyl-6-(ethylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap G) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H),  
 20 3,39-3,29 (m, 2H), 3,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,62-1,39 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 366 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Stap I. 2-tert-Butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinehydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-  
 30 tert-Butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap H) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H),  
 35 3,39-3,29 (m, 2H), 3,19 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66-2,49 (m,

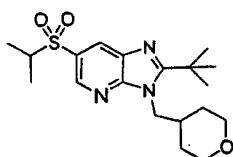
1H), 1,63 (s, 9H), 1,59-1,40 (m, 4H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 366 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Voorbeeld 48

2-tert-Butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine en het hydrochloridezout ervan

10



15

Stap A. 2-tert-Butyl-6-(isopropylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 uit 6-broom-2-tert-butyl-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap F van Voorbeeld 47) en 2-propaanthiol (TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (br s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 4,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,25 (t, J = 6,6 Hz, 6H).

MS (ESI) 348 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Stap B. 2-tert-Butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-tert-butyl-6-(isopropylthio)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap A) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,58-1,40 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

MS (ESI) 380 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap C. 2-tert-Butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinehydrochloride

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-tert-butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap B) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

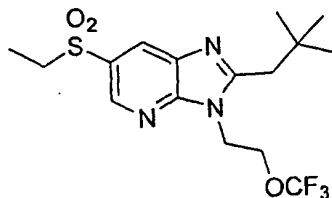
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,84 (s, 1H), 8,57 (br s, 1H), 4,42 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,41-3,19 (m, 3H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,60-1,40 (m, 4H), 1,34 (t, J = 5,9 Hz, 6H).

MS (ESI) 380 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 49

2-(2,2-Dimethylpropyl)6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluoromethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine en het hydrochloridezout ervan

5



10

Stap A. 5-Broom-3-nitro-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]pyridine-2-amine

15 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 5-broom-2-chloor-3-nitropyridine (Stap B van Voorbeeld 47), 2-(trifluormethoxy)ethaanaminehydrochloride (J. Org. Chem. 2001, 66, 1061-1063) en N,N-diisopropylethylamine.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,58 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 8,33 (br, 1H), 4,20 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 2H).

MS (ESI) 330 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

25 Stap B. 5-Broom- $\text{N}^2$ -[1-(trifluormethoxy)ethyl]pyridine-2,3-diamine

30 De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 47 met behulp van 5-broom-3-nitro-N-[2-(trifluormethoxy)ethyl]pyridine-2-amine (Stap A) in plaats van 5-broom-3-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-amine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H),  
35 pieken van  $\text{NH}_2$  en NH werden niet geïdentificeerd.

MS (ESI) 300 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Stap C. N-(5-Broom-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}-pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutaanamide

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 35 uit 5-broom-N<sup>2</sup>-[1-(trifluormethoxy)ethyl]pyridine-2,3-diamine (Stap B) en tert-butylacetylchloride.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (br, 1H), 6,77 (br, 1H), 4,92 (br, 1H), 5,27 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,13 (s, 9H).  
MS (ESI) 398 (M + H)<sup>+</sup>, 396 (M - H)<sup>-</sup>

Stap D. 6-Broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

15

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D van Voorbeeld 32) met behulp van N-(5-broom-2-{[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino}pyridin-3-yl)-3,3-dimethylbutaanamide (Stap C) in plaats van N-{5-broom-2-[(cyclopropylmethyl)amino]fenyl}-3,3-dimethylbutaanamide.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,10 (s, 9H).  
MS (ESI) 380 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap E. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(ethylthio)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 uit 6-broom-2-(2,2-dimethylpropyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap D) en ethaanthiol (Waku Pure Chemical Industries, Ltd.).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38-8,37 (m, 1H), 8,10-8,09 (m, 1H), 4,59 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,91

(d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

MS (ESI) 362 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

5 Stap F. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-  
10 (2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylthio)-3-[2-(trifluormethoxy)-ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap E) in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,84 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,66 (t,  $J = 5,3$  Hz, 2H), 4,40 (t,  $J = 5,3$   
15 Hz, 2H), 3,21 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,34 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).

MS (ESI) 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

20 Stap G. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinehydrochloride

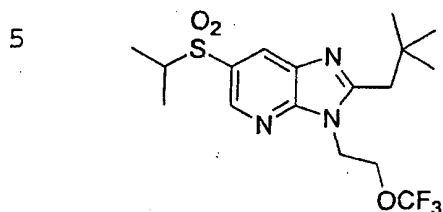
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-  
25 (2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (Stap F) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,07 (br, 1H), 8,93 (br, 1H), 4,84 (br, 2H), 4,51 (br, 2H), 3,30-3,21 (m, 4H), 1,36 (br, 3H), 1,23  
30 (s, 9H).

MS (ESI) 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## Voorbeeld 50

2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-[2-(tri-  
fluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine



10

Stap A. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylthio)-3-[2-  
(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 15 beschreven in Stap E van Voorbeeld 32 uit 6-broom-2-(2,2-  
 dimethylpropyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo-  
 [4,5-b]pyridine (Stap D van Voorbeeld 49) en 2-propaan-  
 thiol (TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40-8,39 (m, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz,  
 20 1H), 4,59 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,38 (t, J = 5,3 Hz, 2H),  
 3,32-3,19 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 6H),  
 1,12 (s, 9H).

MS (ESI) 376 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Stap B. 2-(2,2-Dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-[2-  
(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

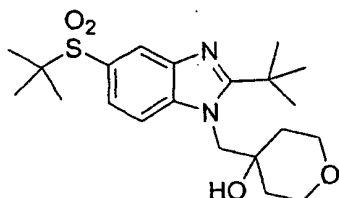
De titelverbinding werd bereid volgens de procedure  
 beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van 2-  
 30 (2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylthio)-3-[2-(trifluor-  
 methoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine in plaats van 1-  
 chloor-4-(isopropylthio)benzeen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J =  
 2,0 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 5,3  
 35 Hz, 2H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,91 2, 2H), 1,36 (d, J = 7,3  
 Hz, 6H), 1,14 (s, 9H).

MS (ESI) 408 (M + H)<sup>+</sup>.

Voorbeeld 51

4-{[2-tert-Butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol en het hydrochloride-  
 5 zout ervan



Stap A. N-(5-Chloor-2-nitrofenyl)-2,2-dimethylpropaan-  
 15 amide

Een mengsel van 2-nitro-5-chlooraniline (Tokyo Kasei Kogyo C., Ltd., 3 g, 17,4 mmol), pivaloylchloride (2,1 ml, 17,4 mmol) en N,N-diisopropylethylamine (3,1 ml, 17,4 mmol) in dichloormethaan (80 ml) werd 20 uur bij kamertemperatuur geroerd. 4-dimethylaminopyridine (531 mg, 4,4 mmol) werd toegevoegd en het roeren werd drie dagen voortgezet. Het mengsel werd in water (30 ml) gegoten en het mengsel werd geëxtraheerd met dichloormethaan (30 ml). Na verwijdering van oplosmiddel werd de rest gezuiverd met  
 25 behulp van kolomchromatografie over silicagel (ethylacetaat:hexaan = 1:20 als eluent) en leverde de titelverbinding (1,54 g, 34 %) als een vaal gele vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,86 (br, 1H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H),  
 30 1,37 (s, 9H).

MS (ESI) 255 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap B. N-[5-(tert-Butylthio)-2-nitrofenyl]-2,2-dimethylpropaanamide  
 35

Een mengsel van N-(5-chloor-2-nitrofenyl)-2,2-dimethylpropaanamide (Stap A, 1,54 g, 6,0 mmol), 2-methyl-2-

propaanthiol (675  $\mu$ l, 6,0 mmol) en kaliumcarbonaat (993 mg, 7,2 mmol) in N,N-dimethylformamide (25 ml) werd 17 uur in een afgesloten buis bij 100°C geroerd. Water (20 ml) werd toegevoegd en precipitaat werd opgevangen door filtratie en onder vacuüm bij 50°C gedroogd en leverde de titelverbinding (1,64 g, 88 %) als een oranje vaste stof.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,79 (br, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

MS (ESI) 309 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap C. N-[2-Amino-5-(tert-butylthio)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van N-[5-(tert-butylthio)-2-nitrofenyl]-2,2-dimethylpropaanamide (Stap B) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,98 (br, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), een piek van NH werd niet waargenomen.

MS (ESI) 281 (M + H)<sup>+</sup>, 279 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap D. 2-tert-Butyl-5-(tert-butylthio)-1H-benzimidazool

Aan een suspensie van natriumhydride (34 mg, 0,86 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 ml) werd een N,N-dimethylformamideoplossing van N-[2-amino-5-(tert-butylthio)fenyl]-2,2-dimethylpropaanamide (Stap C, 200 mg, 0,71 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na 30 min roeren werd een N,N-dimethylformamideoplossing van 1,6-dioxaspiro[2,5]octaan (Phosphorus and Sulfur and the Related Elements 1984, 19 113-129, 98 mg, 0,86 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd 3 uur bij kamertemperatuur en 5 uur bij 100°C geroerd. Water (10 ml) werd toegevoegd en het meng-

sel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (15 ml). Het organische extract werd gewassen met water (5 ml) en pekkel (5 ml) en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van pTLC (ethylacetaat:hexaan = 1:2 als eluent) en leverde  
 5 de titelverbinding als vaal bruine olie.

MS (ESI) 263 (M + H)<sup>+</sup>, 261 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap E. 4-{[2-tert-Butyl-5-(tert-butylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol en 4-{[2-tert-butyl-6-(tert-butylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol  
 10

Het mengsel van de titelverbindingen werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap D met behulp van 2-tert-butyl-5-(tert-butylthio)-1H-benzimidazool (Stap D) in  
 15 plaats van N-[2-amino-5-(tert-butylthio)fenyl]-2,2-dimethylpropanamide.

MS (ESI) 377 (M + H)<sup>+</sup>, 421 (M + HCOO)<sup>-</sup>.

Stap F. 4-{[2-tert-Butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol en 4-{[2-tert-butyl-6-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol  
 20

Het mengsel van de titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 1 met behulp van een mengsel van 4-{[2-tert-butyl-5-(tert-butylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol en 4-{[2-tert-butyl-6-(tert-butylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Stap E)  
 30 in plaats van 1-chloor-4-(isopropylthio)benzeen. Het mengsel werd gezuiverd met behulp van HPLC (CHIRALPAK® OD-H kolom, hexaan:ethanol:diethylamine = 85:15:0,1 als eluent) en leverde de titelverbindingen.

4-{[2-tert-butyl-6-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol (fractie 1)  
 35 retentietijd: 4,89 min.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 1,98-1,74 (m, 3H), 1,62 (s, 9H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

5 MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

4-{[2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol

retentietijd: 6,97 min.

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 2H), 1,96-1,70 (m, 3H), 1,61 (s, 9H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

15 Stap G. 4-{[2-tert-Butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-olhydrochloridezout

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Voorbeeld B van Voorbeeld 27 met behulp van  
20 4-{[2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Stap F) in plaats van 2-tert-butyl-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)-1H-benzimidazool.

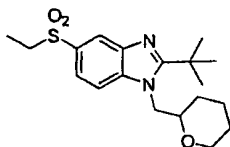
25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,17-8,05 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 4H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,34-1,27 (m, 11H), een piek van OH werd niet waargenomen.

MS (ESI) 409 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 453 ( $\text{M} + \text{HCOO}$ ) $^-$ .

Voorbeeld 52

2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool en het hydrochloridezout ervan

5



10

Stap A. 4-(Ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)aniline

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 5 uit 1-chloor-4-(ethylsulfonyl)-2-nitrobenzeen (Stap C van Voorbeeld 2), 2-aminomethyltetrahydropyran (Sciences Chimiques 1972, 3, 685-688) en N,N-diisopropylethylamine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,69 (br, 1H), 7,84 (dd,  $J = 9,2, 2,0$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,68-3,29 (m, 4H), 3,12 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,94-1,39 (m, 6H), 1,30 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

MS (ESI) 329 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , 327 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

Stap B. 4-(Ethylsulfonyl)-N $^1$ -(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap E van Voorbeeld 1 met behulp van 4-(ethylsulfonyl)-2-nitro-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)aniline (Stap A) in plaats van N-(cyclopropylmethyl)-4-(isopropylsulfonyl)-2-nitroaniline.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,35 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,42 (br, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,64-3,45 (m, 4H), 3,28-3,09 (m, 2H), 3,05 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,97-1,38 (m, 6H), 1,25 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

MS (ESI) 299 (M + H)<sup>+</sup>, 297 (M - H)<sup>-</sup>.

Stap C. N-{5-(Ethylsulfonyl)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]fenyl}-2,2-dimethylpropaanamide

5

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap A van Voorbeeld 31 met behulp van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)benzeen-1,2-diamine (Stap B) in plaats van 4-(ethylsulfonyl)-N<sup>1</sup>-[2-(trifluormethoxy)ethyl]benzeen-1,2-diamine.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66-7,63 (m, 2H), 7,08 (br, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 3H), 1,91-1,39 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

MS (ESI) 383 (M + H)<sup>+</sup>, 381 (M - H)<sup>-</sup>.

15

Stap D. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 31 met behulp van N-{5-(ethylsulfonyl)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)amino]fenyl}-2,2-dimethylpropaanamide (Stap C) in plaats van N-{5-(ethylsulfonyl)-2-[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino]fenyl}-2,2-dimethylpropaanamide.

25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,44-4,27 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,13 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73=1,41 (m, 15H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

30

MS (ESI) 365 (M + H)<sup>+</sup>.

Stap E. 2-tert-Butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazoolhydrochloride

35

De titelverbinding werd bereid volgens de procedure beschreven in Stap B van Voorbeeld 27 met behulp van 2-

tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl-methyl)-1H-benzimidazool (Stap D) in plaats van 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl-methyl)-1H-benzimidazool

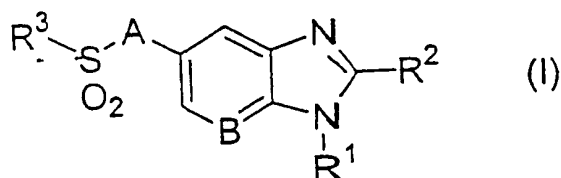
- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (br, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 4,65-4,48 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,05-1,44 (m, 15H), 1,25 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

10 Alle publicaties, waaronder maar niet beperkt tot, verleende octrooischriften, octrooiaanvragen en tijdschriftartikelen, aangehaald in deze aanvraag worden elk hierin door verwijzing in hun geheel opgenomen.

15 Alhoewel de uitvinding hierboven is beschreven aan de hand van de beschreven uitvoeringsvormen, zal de vakman gemakkelijk inzien dat de in detail beschreven specifieke experimenten slechts illustratief zijn voor de uitvinding. Er dient te worden begrepen dat diverse modificaties kunnen worden gedaan zonder af te wijken van de geest van de uitvinding. Dienovereenkomstig wordt de uitvinding slechts  
20 beperkt door de volgende conclusies.

# Conclusies

1. Verbinding met de formule (I):



10 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waar-  
bij:

A een binding of  $-C(R^a)_2-$  voorstelt, waarbij elke  
 $R^a$  onafhankelijk een waterstofatoom of een  $C_1-C_4$  alky-  
15 lgroep voorstelt;

B een koolstofatoom of een stikstofatoom voor-  
stelt;

$R^1$  een  $C_1-C_4$  alkylgroep gesubstitueerd met 1 tot  
2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  
20 bestaande uit een  $C_1-C_4$  alkylgroep, een hydroxygroep,  
een trifluormethoxygroep, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep, een  
aminogroep, een  $C_1-C_4$  alkylaminogroep, een di( $C_1-C_4$   
alkyl)aminogroep, een cycloalkylgroep, een alkyl-  
gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesub-  
25 stitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep,  
een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een  
hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep, voorstelt;

$R^2$  een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde  
cycloalkylgroep, een  $C_3-C_{10}$  alkylgroep, een alkoxy-ge-  
30 substitueerde  $C_3-C_{10}$  alkylgroep, of een  $C_1-C_2$  alkyl-  
groep voorstelt, waarbij genoemde  $C_1-C_2$  alkylgroep is  
gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhanke-  
lijk gekozen uit de groep bestaande uit een cyclo-  
alkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde cycloalkyl-  
35 groep; en

$R^3$  een arylgroep, een cycloalkylgroep, een hete-  
rocyclylgroep of een  $C_1-C_6$  alkylgroep voorstelt, waar-

5 bij genoemde arylgroep en genoemde alkylgroep onge-  
substitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 sub-  
stituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
staande uit een halogeenatoom, een hydroxygroep, een  
fenylgroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep, een  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep en een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)aminogroep.

2. Verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout er-  
van, volgens conclusie 1, waarbij:

10 A een binding is;

R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met  
één substituent gekozen uit de groep bestaande uit  
een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluor-  
methoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep,  
15 een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)amino-  
groep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde  
cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cyclo-  
alkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesub-  
stitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubsti-  
tueerde heterocyclylgroep; en

20 R<sup>2</sup> een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl-  
groep, een vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, een alkoxy-ge-  
substitueerde vertakte C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkylgroep, of een me-  
thylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen  
25 uit de groep bestaande uit een C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep  
en een alkyl-gesubstitueerde C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkylgroep,  
is.

3. Verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout  
30 daarvan, volgens conclusie 1, waarbij:

A een binding is;

B een koolstofatoom is;

35 R<sup>1</sup> een C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkylgroep is, gesubstitueerd met  
één substituent gekozen uit de groep bestaande uit  
een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylgroep, een hydroxygroep, een trifluor-  
methoxygroep, een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxygroep, een aminogroep,  
een C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylaminogroep, een di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)amino-

groep, een cycloalkylgroep, een alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een hydroxy-gesubstitueerde cycloalkylgroep, een heterocyclylgroep, een alkyl-gesubstitueerde heterocyclylgroep en een hydroxy-gesubstitueerde heterocyclylgroep;

$R^2$  een alkyl-gesubstitueerde  $C_3-C_8$  cycloalkylgroep, een vertakte  $C_4-C_8$  alkylgroep, een alkoxy-gesubstitueerde vertakte  $C_4-C_8$  alkylgroep, of een methylgroep gesubstitueerd met één substituent gekozen uit de groep bestaande uit een  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep en een alkyl-gesubstitueerde  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep, is; en

$R^3$  een fenylgroep, een  $C_3-C_5$  cycloalkylgroep of een  $C_1-C_4$  alkylgroep is, waarbij genoemde fenylgroep en genoemde alkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een  $C_1-C_4$  alkoxygroep en een di( $C_1-C_4$  alkyl)aminogroep.

4. Verbinding volgens conclusie 1, welke wordt gekozen uit:

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-[(trifluormethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool;

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1H-benzimidazool;

2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-dimethylethaanamine; en

1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(fenylsulfonyl)-1H-benzimidazool;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

5. Verbinding volgens conclusie 1, welke wordt gekozen uit:
- 2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazool;
- 5 2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;
- 2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazool;
- 10 4-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol;
- 1-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol;
- 2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 15 4-{[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol;
- 2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylethaanamine;
- 20 2-[2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;
- 2-tert-butyl-5-[(isopropylsulfonyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;
- 25 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazool;
- 1-{[2-tert-butyl-5-(isopropylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl}cyclopentanol; en
- 2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1-[2-(tri-fluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazool;
- 30 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
6. Verbinding volgens conclusie 1, welke wordt gekozen uit:
- 35 2-{[-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-yl]sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol;

1-{-1-(cyclopropylmethyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-5-(ethylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;  
 2-{-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropan-1-ol; en  
 1-{-2-tert-butyl-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;  
 1-{-2-tert-butyl-5-[(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-1-yl}methyl)cyclopentanol;  
 2-{-2-(2,2-dimethylpropyl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl)-2-methylpropan-1-ol;  
 1-{-2-tert-butyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-yl}sulfonyl}-2-methylpropan-2-ol;  
 2-tert-butyl-6-(ethylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;  
 2-tert-butyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;  
 2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(ethylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;  
 2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(isopropylsulfonyl)-3-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine;  
 4-{-2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1H-benzimidazol-1-yl}methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol; en  
 2-tert-butyl-5-(ethylsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol;  
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

7. Farmaceutisch preparaat, omvattende de verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, volgens één der conclusies 1 tot 6 en een farmaceutisch aanvaardbare drager.

8. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 7, dat verder een ander farmacologisch actief middel omvat.

9. Gebruik van een verbinding of het farmaceutisch aan-  
vaardbare zout daarvan, volgens één der conclusie 1  
tot 6, voor de vervaardiging van een geneesmiddel  
voor de behandeling van een aandoening gemedieerd  
5 door CB2-receptoractiviteit bij een zoogdierpatiënt  
waaronder een mens.
10. Gebruik volgens conclusie 9, waarbij genoemde aandoe-  
ning ontstekingspijn, nociceptieve pijn, neuropati-  
sche pijn, fibromyalgie, chronische lage rugpijn, in-  
gewandspijn, acute cerebrale ischemie, pijn, chroni-  
sche pijn, acute pijn, postherpetische neuralgie,  
neuropathieën, neuralgie, diabetische neuropathie,  
HIV-gerelateerde neuropathie, zenuwletsel, reumatoïde  
15 artritische pijn, osteoartritische pijn, rugpijn,  
kankerpijn, tandpijn, fibromyalgie, neuritis, sciati-  
ca, ontsteking, neurodegeneratieve ziekte, hoest,  
luchtpijpvernauwing, irriterend darmsyndroom (IBS),  
ontstekingsdarmziekte (IBD), colitis, cerebrovascu-  
laire ischemie, braken zoals kankerchemotherapiege-  
ïnduceerd braken, reumatoïde artritis, astma, ziek-  
te van Crohn, zwerende colitis, dermatitis, seizoens-  
allergische rinitis, gastro-oesofageale refluxziekte  
(GERD), constipatie, diarree, functionele maag- en  
25 darmaandoeningen, irriterend darmsyndroom, cutaan T-  
cellymfoom, multiple sclerose, osteoartritis, psoria-  
sis, systemische lupus erythematosus, diabetes, glau-  
coom, osteoporose, glomerulonefritis, nierischemie,  
nefritis, hepatitis, cerebrale beroerte, vasculitis,  
30 myocardiaal infarct, cerebrale ischemie, omkeerbare  
luchtwegobstructie, volwassen ademhalingsziektesyn-  
droom, chronische obstructieve longziekte (COPD),  
cryptogene fibroserende alveolitis of bronchitis is.

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

| Van belang zijnde literatuur |                                                                                                                       |                                   |                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Categorie <sup>1</sup>       | Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren. | Van belang voor conclusie(s) Nr.: | International Patent Classification (IPC)                                 |
| X                            | WO 02/46168 A (ASTRAZENECA AB) 13 juni 2002<br>* conclusie 1; kolom 28-31 *                                           | 1-10                              | C07D235/06<br>C07D471/04<br>C07D401/06<br>C07D403/06                      |
| X                            | US 5972968 A (ADIR) 26 oktober 1999<br>* conclusies 1 en 15 *                                                         | 1-10                              | C07D405/06<br>C07D413/06<br>A61K31/4184                                   |
| E, X                         | WO 2006/039243 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV)<br>13 april 2006<br>* conclusie 1 *                                       | 1-8                               | A61K31/437<br>A61K31/4523<br>A61K31/5355<br>A61P29/00                     |
| E, X                         | WO 2006/039215 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV)<br>13 april 2006<br>* conclusie 1 *                                       | 1-8                               | C07D<br>A61K                                                              |
| X                            | WO 02/085892 A (WYETH CORP) 31 oktober 2002<br>* conclusie 1 *                                                        | 1, 2, 7, 8                        |                                                                           |
| X                            | GB 1198633 A (ILFORD LTD) 15 juli 1970<br>* conclusie 1 *                                                             | 1                                 |                                                                           |
|                              |                                                                                                                       |                                   | Computerbestanden                                                         |
|                              |                                                                                                                       |                                   | EPODOC<br>REGISTRY (STN)<br>CAPLUS (STN)<br>MARPAT (STN)<br>CHEMCATS(STN) |

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

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Omvang van het onderzoek:                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Volledig                        |
| Onderzochte conclusies:                                          | Alle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                 |
| Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: <sup>2</sup> | Hoewel conclusies 9 en 10 een medische werkwijze 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 verbinding/samenstelling |                                 |
| Datum waarop het onderzoek werd voltooid:                        | 14 juli 2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vooronderzoeker: Dr. R.B. Boers |

<sup>1</sup> Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

<sup>2</sup> Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1030324**

---

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 19 juli 2006

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooiencentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

---

| In het rapport<br>genoemd octrooi-<br>geschrift |   | datum van<br>publicatie | overeenkomend(e)<br>geschrift(en) | datum van<br>publicatie |
|-------------------------------------------------|---|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| WO0246168                                       | A | 2002-06-13              | AU2123902 A                       | 2002-06-18              |
|                                                 |   |                         | EP1341768 A                       | 2003-09-10              |
|                                                 |   |                         | JP2004515496T T                   | 2004-05-27              |
| US5972968                                       | A | 1999-10-26              | NZ328431 A                        | 1997-12-19              |
|                                                 |   |                         | CA2211444 AC                      | 1998-01-26              |
|                                                 |   |                         | NO973443 A                        | 1998-01-27              |
|                                                 |   |                         | EP0820990 AB                      | 1998-01-28              |
|                                                 |   |                         | FR2751649 AB                      | 1998-01-30              |
|                                                 |   |                         | PL321336 A                        | 1998-02-02              |
|                                                 |   |                         | AU3017297 A                       | 1998-02-05              |
|                                                 |   |                         | ZA9706655 A                       | 1998-02-10              |
|                                                 |   |                         | CN1174192 A                       | 1998-02-25              |
|                                                 |   |                         | JP10067753 A                      | 1998-03-10              |
|                                                 |   |                         | BR9704076 A                       | 1999-05-11              |
|                                                 |   |                         | HU9701297 A                       | 1999-09-28              |
|                                                 |   |                         | AU715751B B                       | 2000-02-10              |
|                                                 |   |                         | AT198744T T                       | 2001-02-15              |
|                                                 |   |                         | DE69703915D D                     | 2001-02-22              |
|                                                 |   |                         | DK820990T T                       | 2001-05-07              |
|                                                 |   |                         | ES2155660T T                      | 2001-05-16              |
|                                                 |   |                         | GR3035434T T                      | 2001-05-31              |
|                                                 |   |                         | PT820990T T                       | 2001-06-29              |

---

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

| In het rapport<br>genoemd octrooi-<br>geschrift | datum van<br>publicatie | overeenkomend(e)<br>geschrift(en) | datum van<br>publicatie |
|-------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                                 |                         | DE69703915T T                     | 2001-08-02              |
| WO2006039243 A                                  | 2006-04-13              |                                   |                         |
| WO2006039215 A                                  | 2006-04-13              |                                   |                         |
| WO02085892 A                                    | 2002-10-31              |                                   |                         |
|                                                 |                         | CA2444095 A                       | 2002-10-31              |
|                                                 |                         | NO20034648 A                      | 2003-11-20              |
|                                                 |                         | EP1385842 A                       | 2004-02-04              |
|                                                 |                         | MXPA03009476 A                    | 2004-02-12              |
|                                                 |                         | HU0303958 A                       | 2004-04-28              |
|                                                 |                         | CN1518547 A                       | 2004-08-04              |
|                                                 |                         | BR0209056 A                       | 2004-08-10              |
|                                                 |                         | JP2004526787T T                   | 2004-09-02              |
|                                                 |                         | ZA200309004 A                     | 2005-02-21              |
|                                                 |                         | PL367297 A                        | 2005-02-21              |
| GB1198633 A                                     | 1970-07-15              |                                   |                         |

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

