

(19)



Octrooi Centrum
Nederland

(11) 2000371

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 2000371

(51) Int.Cl.:

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(22) Ingediend: 13.12.2006

(30) Voorrang:
19.12.2005 US 60/752181
23.05.2006 US 60/802944

(41) Ingeschreven:
20.06.2007 I.E. 2007/08

(47) Dagtekening:
06.09.2007

(45) Uitgegeven:
01.11.2007 I.E. 2007/11

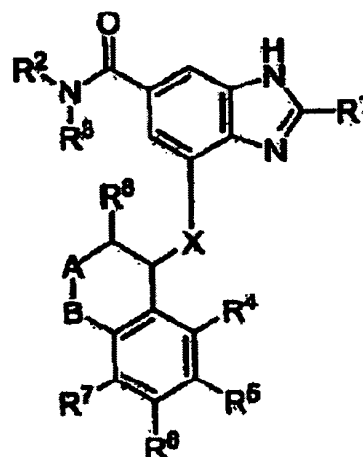
(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Inc. te New York, New York,
Verenigde Staten van Amerika (US).

(72) Uitvinder(s):
Takeshi Hanazawa te Chita (JP).
Hiroki Koike te Chita (JP).

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

(54) Chromaan gesubstitueerde benzimidazoolderivaten.

(57) De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan waarin A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ en R⁸ allemaal de betekenis hebben zoals hierin is beschreven, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout en samenstellingen die deze verbindingen bevatten en de toepassing van deze verbindingen in de behandeling van een ziekte gemedieerd door een zurepompantagonistische activiteit, zoals maar niet beperkt tot een gastrointestinale ziekte, een maagslokdarmziekte, maagslokdarmrefluxziekte (GERD), peptische zweer, maagzweer, duodenaal zweer, NSAID-geïnduceerde zweren, gastritis, infectie van helicobacter pylori, dyspepsie, functionele dyspepsie, Zollinger-Ellison syndroom, niet-erosieve refluxziekte (NERD), viscerale pijn, brandende oprispingen, nausea, esofagitis, dysfagia, hypersalivatie, aandoeningen van de luchtwegen of astma.



(I)

NL C 2000371

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

Chroom gesubstitueerde benzimidazoolderivatenAchtergrond van de uitvinding

5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op chromaan gesubstitueerde benzimidazoolderivaten. Deze verbindingen hebben een selectieve zure pompremmende activiteit. De onderhavige uitvinding heeft tevens betrekking op een farmaceutische samenstelling, op een methode voor de behandeling en het gebruik, welke bovenstaande derivaten voor de behandeling van ziekte toestanden gemedieerd door een zure pompmodulerende activiteit in het bijzonder de zure pompremmende activiteit omvatten.

Het is algemeen aanvaard dat protonpompinhibitoren PPIs voorgeneesmiddelen zijn die een zuurgekatalyseerde chemische omlegging ondergaan die deze in staat stelt tot inhibitie van H^+/K^+ -ATPase door middel van covalente binding aan zijn Cysteïneresiduen (Sachs, G. et. al., Digestive Diseases and Sciences, 1995, 40, 3S-23S; Sachs et. al., Annu rev Pharmacol Toxicol, 1995, 35, 277-305). Echter, anders dan PPI's remmen zure pompantagonisten de secretie via een reversibele kaliumcompetitieve inhibitie van H^+/K^+ -ATPase. SCH28080 is een van deze omkeerbare remmers en is uitgebreid onderzocht. Echter, nieuwe middelen (revaprazan, soraprazan, AZD-0865 en CS-526) zijn in klinische proeven terechtgekomen, hetgeen hun werkzaamheid bij de mens bevestigen (Pope, A.; Parsons, M., Trends in Pharmacological Sciences, 1993, 14, 323-5; Vakil, N., Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2004, 19, 1041-1049). In het algemeen blijken zure pompantagonisten nuttig te zijn voor de behandeling van een verscheidenheid van ziekten waaronder maag darmziekte, maagslokdarmziekte, maagslokdarmrefluxziekte (GERD), laryngopharyngeale refluxziekte, peptische zweer, maagzweer, duodenumzweer, door een niet steroïdaal, anti-ontstekings- geneesmiddel (NSAID)-geïnduceerde zweren, gastritis, infectie van helicobacter pylori, dyspepsie, functionele dyspepsie, Zollinger-Ellison syndroom, niet-erosieve refluxziekte (NERD), viscerale pijn, kanker, zure oprispingen, misselijkheid, ontsteking aan de slokdarm, dysfagia, hypersalivatie, aandoeningen van de luchtwegen of astma, hierna aangeduid met "APA-ziekten"; Kiljander, Toni O, American Journal of Medicine, 2003, 115 (suppl. 3A), 65S-71S; Ki-Baik Hahm et al., J. Clin. Biochem. Nutr., 2006, 38, (1), 1-8.)

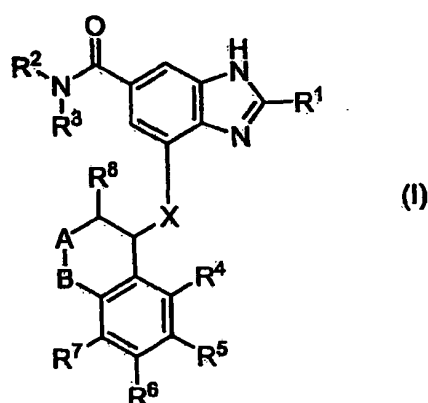
WO 04/054984 heeft betrekking op enkele verbindingen zoals indaan-1-yl oxybenzimidazoolderivaten als zure pompantagonisten.

Er is een behoefte aan het verschaffen van nieuwe zure pompantagonisten die goede geneesmiddelkandidaten zijn en gericht zijn op behoeften waaraan tot dusver niet door middel van PPI's voldaan is, voor de behandeling van ziekten. In het bijzonder dienen geprefereerde verbindingen sterk aan de zure pomp te binden terwijl zij weinig affiniteit vertonen voor andere receptoren en functionaliteit vertonen als inhibitoren van zure afscheiding in de maag. Zij dienen goed geabsorbeerd te worden, vanuit het maagdarmkanaal, metabolisch stabiel te zijn en gunstige farmacokinetische eigenschappen te bezitten. Zij dienen niet toxisch te zijn. Verder bestaat de ideale geneesmiddelkandidaat in een fysische vorm die stabiel, niet-hygroscopisch en gemakkelijk geformuleerd is.

Samenvatting van de uitvinding

In de onderhavige uitvinding werd gevonden dat de nieuwe klasse van verbindingen met een benzimidazoolstructuur gesubstitueerd met een chromaangroep een zuur pompremmende activiteit vertonen en geschikte eigenschappen als geneesmiddelkandidaten bezitten en dus voor de behandeling van ziekte-toestanden die gemedieerd zijn door de zure pompremmende activiteit zoals APA ziekten, nuttig zijn.

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



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, of voorgeneesmiddelen hiervan, waarin

-A-B- -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- of CH₂-S- voorstelt,

X een zuurstofatoom of NH voorstelt;

R^1 een C_1 - C_6 -alkylgroep voorstelt die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten die onafhankelijk gekozen zijn uit de groep bestaande uit de hydroxylgroep en een C_1 - C_6 -alkoxygroep;

- 5 R^2 en R^3 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep of een heteroarylgroep voorstelt, waarbij voornoemde C_1 - C_6 -alkylgroep, voornoemde C_3 - C_7 -cycloalkylgroep en voornoemde heteroarylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een halogeen atoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep, 10 een aminogroep, een C_1 - C_6 -alkylaminogroep en een di- C_1 - C_6 -alkyl(amino)groep; vormen R^2 en R^3 tezamen met stikstofatoom waaraan zij verbonden zijn een heterocyclische groep met 4 tot 6 leden die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_1 - C_6 -acylgroep en een hydroxy- C_1 - C_6 -alkylgroep;
- 15 R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep voorstellen; en
- R^8 een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep voorstelt.

- 20 Tevens verschaft de onderhavige uitvinding een farmaceutische samenstelling die een verbinding formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, elke zoals in de beschrijving beschreven is, tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager voor voornoemde verbinding, omvat.

- 25 Tevens verschaft onderhavige uitvinding een farmaceutische samenstelling die een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, elke zoals in de beschrijving beschreven is, omvat en die verder andere farmaceutisch actieve middelen omvat.

- 30 Tevens verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor de behandeling van een ziekte-toestand gemedieerd door een zure pompremmende activiteit in een zoogdier- patiënt, welke omvat het toedienen ,aan een zoogdier dat behoefte heeft aan een dergelijke behandeling, van een therapeutisch werkzame hoeveelheid van een verbinding formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, elke zoals in de beschrijving beschreven is.

Voorbeelden van ziekte-toestanden gemedieerd door een zure pompremmende activiteit omvatten maar zijn niet beperkt tot APA-ziekten.

Verder verschaft de onderhavige uitvinding de toepassing van een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, elke zoals in de
5 beschrijving beschreven is, voor de productie van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte-toestand gemedieerd door een zure pompremmende activiteit.

Bij voorkeur verschaft de uitvinding tevens de toepassing van een verbinding met formule (I) of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, elke zoals beschreven
10 in de beschrijving, voor de productie van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte gekozen uit APA-ziekten.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen een goede beschikbaarheid, minder toxiciteit, een goede absorptie, een goede verdeling, een goede halve levensduur, een goede oplosbaarheid, minder proteïnebindingactiviteit anders dan
15 de zure pomp, minder geneesmiddelinteractie en een goede metabolische stabiliteit, vertonen.

Gedetailleerde beschrijving van de uitvinding

20 In de verbindingen van de onderhavige uitvinding in het geval waarbij R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , of R^8 een C_1 - C_6 -alkylgroep is danwel de substituenten van de heterocyclische groep met 4 tot 6 leden een C_1 - C_6 -alkylgroep zijn, kan deze C_1 - C_6 -alkylgroep een lineaire of een vertakte groep zijn met 1 tot 6 koolstofatomen en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,
25 isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 1-ethylpropyl en hexyl. Hieruit verdient C_1 - C_3 de voorkeur; methyl is meegeprefereerd voor R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 en C_1 - C_3 -alkyl verdient de voorkeur voor R^2 ; methyl en ethyl zijn meer geprefereerd als R^2 .

In het geval waarbij R^2 of R^3 een C_3 tot C_7 cycloalkyl is, danwel de substituenten van R^2 of R^3 een C_3 tot C_7 cycloalkylgroep is, betekent deze een cycloalkylgroep met
30 drie tot zeven koolstofatomen en voorbeelden omvatten een cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl- en cycloheptylgroep. Hieruit verdient C_3 - C_5 cycloalkyl de voorkeur; cyclopropyl verdient nog meer de voorkeur.

In het geval waarbij R^2 of R^3 een heteroarylgroep is, betekent deze een ring met 5 tot 6 leden die ten minste een heteroatoom bevat dat gekozen is uit N, O en S, en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot 2-thienyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 2-furyl, 2-oxazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrazinyl en 2-pyrimidinyl. Hieruit verdient een heteroarylgroep die ten minste een stikstofatoom bevat de voorkeur; een pyrazolyl en 2-pyridyl zijn nog meer geprefereerd.

In het geval waarbij R^2 en R^3 tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclische groep met 4 tot 6 leden vormen, betekent deze heterocyclische groep met 4 tot 6 leden een verzadigde heterocyclische groep met 3 tot 5 ringatomen gekozen uit koolstofatoom, stikstofatoom, zwavelatoom, en zuurstofatoom, anders dan het stikstofatoom en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot azetidinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morfolino, thiomorfolino. Hieruit verdienen azetidinyl, pyrrolidinyl, morfolino en piperazinyl de voorkeur; pyrrolidinyl is nog meer geprefereerd.

In het geval waarbij de substituent van de heterocyclische groep met vier tot zes leden een hydroxy- C_1 - C_6 alkylgroep is, betekent deze een C_1 - C_6 alkylgroep gesubstitueerd met een hydroxylgroep en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot een hydroxymethyl-, 2-hydroxyethyl-, 1-hydroxyethyl 3-hydroxypropyl-, 2-hydroxypropyl-, 2-hydroxy-1-methylethyl-, 4-hydroxybutyl-, 3-hydroxybutyl-, 2-hydroxybutyl-, 3-hydroxy-2-methylpropyl-, 3-hydroxy-1-methylpropyl, 5-hydroxypentyl- en een 6-hydroxyhexylgroep. Hieruit verdient de hydroxy- C_1 - C_3 alkyl de voorkeur; hydroxymethyl is nog meer geprefereerd.

In het geval waarbij de substituent van de heterocyclische groep met vier tot zes leden een C_1 - C_6 acylgroep zijn, betekent deze een carbonylgroep gesubstitueerd met de C_1 - C_6 alkylgroep en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot een formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl-, pentanoyl- en hexanoylgroep. Hieruit verdient acetyl de voorkeur.

In het geval waarbij R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 of de substituent van R^1 , R^2 en R^3 , een C_1 - C_6 -alkoxygroep zijn, betekent deze een zuurstofatoom gesubstitueerd met voornoemde C_1 - C_6 -alkylgroep en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy en tert-butoxy, pentyloxy en hexyloxy. Hieruit verdient C_1 - C_3 -alkoxy de voorkeur; methoxy verdient nog meer de voorkeur.

In het geval waarbij de substituenten van R^2 of R^3 een C_1 - C_6 -alkylaminogroep zijn, betekent deze C_1 - C_6 -alkylaminogroep een aminogroep gesubstitueerd met voornoemde C_1 - C_6 -alkoxygroep en voorbeelden omvatten maar zijn niet beperkt tot een methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, n-hexylamino.
 5 Hieruit verdient C_1 - C_3 -alkylamino de voorkeur; methylamino is nog meer geprefereerd.

In het geval waarbij de substituenten van R^2 of R^3 een di(C_1 - C_6 alkyl)aminogroep zijn, is deze di(C_1 - C_6 alkyl)aminogroep een aminogroep gesubstitueerd met twee voornoemde C_1 - C_6 -alkylgroep. Voorbeelden omvat maar zijn niet beperkt tot een
 10 dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, dipentylamino, dihexylamino en N,N-di(1-methylpropyl)amino. Hieruit verdient di(C_1 - C_3)alkylamino de voorkeur; dimethylamino en diethylamino verdienen nog meer de voorkeur.

Daar waar R^4 , R^5 , R^6 , R^7 of de substituenten van R^2 en R^3 een halogeenatoom zijn
 15 kan dit een fluor, chloor, broom of joodatoom zijn. Hieruit verdient fluor de voorkeur.

In het geval waarbij -A-B- is $O-CH_2-$ of $-S-CH_2-$, correspondeert -A- met -O- of -S- en -B- correspondeert met $-CH_2-$.

Daar waar waarbij -A-B- is CH_2O- of $-CH_2-S-$, correspondeert -A- met $-CH_2-$ en -B- correspondeert met -O- of -S-.

20 De term 'behandeling' of 'behandelen' zoals deze in de beschrijving wordt gebruikt heeft betrekking op een curatieve, palliatieve en profylactische behandeling, waaronder het omkeren, het verzachten, het remmen van de progressie van of het voorkomen van de aandoening of toestand waarop deze term van toepassing is, een of meer symptomen van deze aandoening of ziekte-toestand.

25 Een geprefereerde klasse van verbindingen van de onderhavige uitvinding bestaat uit die verbindingen met formule (1) of farmaceutisch aanvaardbare zouten hiervan, waarvan elke in de beschrijving beschreven is, waarbij:

- (a) -A-B- is $O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-O-$ of $-CH_2-S-$;
- (b) -A-B- is $O-CH_2-$, of $-CH_2-O-$;
- 30 (c) -A-B- is $-CH_2-O-$;
- (d) X is een zuurstofatoom of NH ;
- (e) X is een zuurstofatoom;

- (f) R^1 is een C_1 - C_6 -alkylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (g) R^1 is een C_1 - C_6 -alkylgroep;
- 5 (h) R^1 is een methylgroep;
- (i) R^2 is een waterstofatoom, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep of een heteroarylgroep, waarbij de C_1 - C_6 -alkylgroep, voornoemde C_3 - C_7 -cycloalkylgroep en de heteroarylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk gekozen zijn uit de groep bestaande uit
- 10 een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep, een aminogroep, een C_1 - C_6 -alkylaminogroep en een di- $(C_1$ - C_6 alkyl)aminogroep;
- (j) R^2 is een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep die al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar
- 15 gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep en een di- $(C_1$ - C_6 alkyl)aminogroep;
- (k) R^2 is een C_1 - C_3 -alkylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een C_1 - C_3 -alkoxygroep;
- 20 (l) R^2 is een methylgroep of een ethylgroep waarbij de methylgroep en voornoemde ethylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een methoxygroep;
- (m) R^3 is een waterstofatoom, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep of een heteroarylgroep waarbij voornoemde C_1 - C_6 -alkylgroep, of
- 25 voornoemde C_3 - C_7 -cycloalkylgroep en voornoemde heteroarylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep, een aminogroep, een C_1 - C_6 -alkylaminogroep, en een di- $(C_1$ - C_6
- 30 alkyl)aminogroep;
- (n) R^3 is een waterstofatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep;
- (o) R^3 is een waterstofatoom of een methylgroep;

- (p) R^2 en R^3 vormen tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclische groep met 4 tot 6 leden die al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_1 - C_6 -acylgroep en een hydroxy- C_1 - C_6 -alkylgroep;
- (q) R^2 en R^3 vormen tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een azetidinylgroep, een pyrrolidinylgroep, een piperazinylgroep of een morfolinogroep, waarbij de azetidinylgroep, voornoemde pyrrolidinylgroep, de piperazinylgroep en de morfolinegroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_1 - C_6 -acylgroep en een hydroxy- C_1 - C_6 -alkylgroep;
- (r) R^2 en R^3 vormen tezamen met de stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een pyrrolidinylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een hydroxy- C_1 - C_3 -alkylgroep;
- (s) R^4 is een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (t) R^4 is een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep;
- (u) R^4 is een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C_1 - C_3 -alkylgroep;
- (v) R^4 is een waterstofatoom, een fluoratoom, een chlooratoom of een methylgroep;
- (w) R^5 is een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (x) R^5 is een waterstofatoom;
- (y) R^6 is een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (z) R^6 is een waterstofatoom of een halogeenatoom;
- (aa) R^6 is een waterstofatoom of een fluoratoom of een chlooratoom;
- (bb) R^7 is een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (cc) R^7 is een waterstofatoom of een halogeenatoom;
- (dd) R^7 is een waterstofatoom of een fluoratoom of een chlooratoom;

- (ee) R^8 is een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een C_1 - C_6 -alkoxygroep;
- (ff) R^8 is een waterstofatoom of een hydroxylgroep; en
- (gg) R^8 is een waterstofatoom.

Uit deze klassen van verbindingen verdient elke combinatie uit (a) tot (gg) tevens de voorkeur.

Voorkeursverbinding van de onderhavige uitvinding zijn die verbindingen van de formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan waarbij elke in de beschrijving beschreven is waarin:

(A) -A-B- is -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- of CH₂-S-; X is een zuurstofatoom, R^1 is een C_1 - C_6 -alkylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een C_1 - C_6 -alkoxygroep; R^2 en R^3 zijn onafhankelijk van elkaar een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_3 - C_7 -cycloalkoxygroep, de C_1 - C_6 -alkylgroep en de C_3 - C_7 -cycloalkylgroep zijn al dan niet gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep en een di- C_1 - C_6 -alkylaminogroep danwel vormen R^2 en R^3 tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een acetidinylgroep, een pyrrolidinegroep, een piperazinylgroep of een morfolinogroep waarbij voornoemde acetidinylgroep, voornoemde pyrrolidinylgroep, voornoemde piperazinylgroep en voornoemde morfolinogroep al dan niet gesubstitueerd zijn met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_1 - C_6 -acylgroep en een hydroxy- C_1 - C_6 -alkylgroep; R^4 , R^5 , R^6 en R^7 zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep en R^8 is een waterstofatoom.

(B) -A-B- is -O-CH₂- of -CH₂-O-; X is een zuurstofatoom, R^1 is een C_1 - C_6 -alkylgroep; R^2 en R^3 zijn onafhankelijk een C_1 - C_6 -alkylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met een die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een C_1 - C_6 -alkoxygroep en; danwel vormen R^2 en R^3 tezamen met een stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een

pyrrolidinylgroep die al dan niet gesubstitueerd is met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C₁-C₆-alkylgroep en een hydroxy-C₁-C₆-alkylgroep; R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C₁-C₆-alkylgroep en R⁸ is een waterstofatoom;

5

(C) -A-B- is -O-CH₂-; X is een zuurstofatoom; R¹ is een C₁-C₆-alkylgroep; R² en R³ zijn onafhankelijk van elkaar een C₁-C₆-alkylgroep danwel vormen R² en R³ tezamen met het stikstofatoom waarmee ze verbonden zijn een pyrrolidinylgroep; R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C₁-C₆-alkylgroep; en R⁸ is een waterstofatoom;

10

(D) -A-B- is -O-CH₂-; X is een zuurstofatoom; R¹ is een C₁-C₆-alkylgroep; R² en R³ zijn onafhankelijk van elkaar een C₁-C₆-alkylgroep danwel vormen R² en R³ tezamen met het stikstofatoom waarmee ze verbonden zijn een pyrrolidinylgroep; R⁴, R⁶ en R⁷ zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C₁-C₆-alkylgroep; en R⁵ en R⁸ zijn een waterstofatoom;

15

(E) -A-B- is -O-CH₂-; X is een zuurstofatoom; R¹ is een C₁-C₆-alkylgroep; R² en R³ zijn onafhankelijk van elkaar een C₁-C₆-alkylgroep; R⁴, R⁶ en R⁷ zijn onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C₁-C₆-alkylgroep; en R⁵ en R⁸ zijn een waterstofatoom;

20

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

25

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide;

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)]oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazole;

30

4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

Een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding verschaft de verbinding die gekozen is uit de groep bestaande uit:

(-)-4-[[[(4S)-5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide;

(-)-4-[(5,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazole;

- 5 (-)-4-[(5-difluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbinding met de formule (I) omvatten de zure additiezouten en de basische zouten (waaronder dizouten) hiervan.

- 10 Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd uitgaande van zuren die geen toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten het acetaat, adipaat, aspartaat, benzoaat, besylaar, bicarbonaat/carbonaat, bisulfaat/sulfaat, boraat, camsylaar, citraat, cyclamaar, edisylaar, esylaar, formaat, fumaraat, gluceptaat, gluconaat, glucuronaat, hexafluorofosfaat, hibenzaat, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydrojodide/jood, isethionaat, lactaat, malaat, maleaat, malonaat, mesylaar, 15 methylsulfaat, nafhylaar, 2-napsylaar, nicotinaat, nitraat, orotaat, oxalaat, palmitaat, parnoaat, fosfaat/waterstof, fosfaat/diwaterstoffosfaat, pyroglutamaat, saccharaat, stearaat, succinaat, tannaat, tartraat, tosylaar, trifluoroacetaat en xinofoaatzouten.

- 20 De basische additiezouten omvatten alkalimetaalzouten, bijvoorbeeld lithiumzouten, natriumzouten en kaliumzouten; aardalkalimetaalzouten bijvoorbeeld calciumzouten en magnesiumzouten; ammoniumzouten; organische basezouten, bijvoorbeeld triethylaminezouten, diisopropylaminezouten en cyclohexylaminezouten; en dergelijke. Bij voorkeur zouten zijn alkalimetaalzouten en meer geprefereerde zouten zijn natriumzouten.

- 25 Voor een overzicht van geschikte zouten zie "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding met formule (I) kan gemakkelijk worden bereid door het met elkaar mengen van oplossingen van de verbindingen met formule (I) en de gewenste zuur of base zoals zulks geschikt is. Het zout kan uit de oplossing precipiteren en kan door filtratie worden verzameld danwel 30 door verdamping van het oplosmiddel worden teruggewonnen. De ionisatiegraad in het zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot nagenoeg niet geïoniseerd.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen van formule (I) hiervan omvatten zowel niet gesolvateerde als gesolvateerde vormen. De term "solvaat" wordt

in de beschrijving gebruikt om een molecuulcomplex te beschrijven dat een verbinding volgens de uitvinding en een of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen bijvoorbeeld ethanol, omvat. De term "hydraat" wordt gebruikt wanneer het oplosmiddel water is.

- 5 Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten hydraten en solvaten, waarbij het oplosmiddel van de kristallisatie met een isotoop gesubstitueerd kan zijn, bijvoorbeeld D₂O, d₆-aceton, d₆-DMSO.

Binnen de bescherming van de uitvinding vallen complexen zoals clatraten, geneesmiddel-gastheerinclusiecomplexen waarbij in tegenstelling tot bovenvermelde sulfaten het geneesmiddel en de gastheer in stoichiometrische of niet stoichiometrische
10 hoeveelheden aanwezig zijn. Inbegrepen zijn tevens complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische verbindingen omvatten die in al dan niet stoichiometrische hoeveelheden aanwezig kunnen zijn.

- De verkregen complexen kunnen ten dele geïoniseerd of niet geïoniseerd zijn.
15 Voor een overzicht van dergelijke complexen zie J. Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 door Haleblan (augustus 1975).

De verbindingen met de formule (I) kunnen in een of meer kristallijne vormen bestaan. Deze polymorfen, waaronder mengsels hiervan zijn tevens in de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding opgenomen.

- 20 De verbindingen met de formule (I) bevatten een of meer asymmetrische koolstofatomen en kunnen als twee of meer stereoisomeren voorkomen.

Binnen de bescherming onder bescherming van de onderhavige uitvinding zijn inbegrepen alle stereoisomeren van de verbindingen met de formule (I) waaronder verbindingen die meer dan een type isomeer hebben, vertonen, en mengsels van een of
25 meer hiervan.

- De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare, met een isotoop gelabelde verbindingen met de formule (I) waarbij een of meer atomen vervangen zijn door atomen met hetzelfde atoomnummer maar een atoommassa of massanummer dat verschilt van de atoommassa of massanummer die gewoonlijk in de
30 natuur voorkomen.

Voorbeelden van isotopen die geschikt zijn voor inclusie in de verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstoffen zoals H² en H³, van koolstof

zoals C^{11} , C^{13} en C^{14} , chloor, zoals Cl^{36} , fluor, zoals F^{18} , jood, zoals I^{123} en I^{125} , stikstof zoals N^{13} en N^{15} , zuurstof, zoals O^{15} , O^{17} en O^{18} , fosfor, zoals P^{32} en zwavel, zoals S^{35} .

Bepaalde met een isotoopgelabelde verbindingen met de formule I, bijvoorbeeld die welke een radioactief isotoop bevatten zijn nuttig in geneesmiddel-en/of
 5 substraatweefsel verdelingsonderzoekingen. De radioactieve isotopen tritium, dat wil zeggen H^3 en koolstof-14, dat wil zeggen C^{14} , zijn in het bijzonder nuttig voor dit doel met het oog op het gemak van opname en het gemakkelijk detecteren daarvan.

Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, dat wil zeggen H^2 , kan bepaalde therapeutische voordelen opleveren die resulteren uit een grotere
 10 metabolische stabiliteit, bijvoorbeeld een verhoogde in vivo halfwaarde tijd of gereduceerde doseringseisen, en derhalve kunnen zij onder bepaalde omstandigheden geprefereerd zijn.

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

Met een isotoop gelabelde verbindingen formule (I) kunnen in het algemeen worden bereid door middel van conventionele technieken die deskundigen in dit gebied bekend zijn, danwel door middel van werkwijzen die analoog zijn aan die welke beschreven zijn in de begeleidende voorbeelden en bereidingen, gebruik makend van
 20 een geschikt met een isotoop gelabeld reagens in plaats van het niet gelabelde reagens dat eerder toegepast is.

Tevens binnen de beschermingomvang van de onderhavige uitvinding zijn zogenoemde "voorgeneesmiddelen" van de verbindingen met de formule (I). Dus bepaalde derivaten van de verbinding met formule (I) die zelf weinig of geen
 25 farmacologische activiteit vertonen kunnen wanneer zij toegediend worden aan of op het lichaam, omgezet worden in verbindingen met formule (I) met de gewenste activiteit bijvoorbeeld door middel van een hydrolytische afsplitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid met "voorgeneesmiddelen". Verdere informatie over het gebruik van voorgeneesmiddelen kan worden gevonden in "Pro-drugs as Novel
 30 Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) en "Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Voorgeneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden geproduceerd door vervanging van een geschikte functionaliteit aanwezig in de formule (I) met bepaalde resten die de deskundige op dit gebied bekend zijn als “pro-resten” zoals bijvoorbeeld beschreven in “Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 5 1985).

Enkele voorbeelden van voorgeneesmiddelen volgens de onderhavige uitvinding omvatten:

- 10 (I) het geval waarbij de verbinding met de formule (I) een alcoholfunctionaliteit (-OH), bevat, verbindingen waarbij de hydroxylgroep vervangen is door een rest die in vivo in de hydroxylgroep omzetbaar is.. De in de hydroxylgroep in vivo omzetbare rest betekent een rest die in vivo in een hydroxylgroep door middel van bijvoorbeeld hydrolyse en/of door middel van een enzym bijvoorbeeld een esterase omzetbaar is.. Voorbeelden van 15 deze rest omvatten maar zijn niet beperkt tot ester en ethergroepen die gemakkelijk in vivo gehydrolyseerd kunnen worden. Geprefereerd zijn de resten waarbij de waterstof- of hydroxylgroep vervangen is door acyloxyalkyl, 1-(alkoxycarbonyloxy)alkyl, fthalidyl en acyloxyalkyloxycarbonyl zoals bijvoorbeeld pivaloyloxymethyloxycarbonyl.
- 20 (II) het geval waarbij de verbinding met formule (I) een aminogroep, een amidederivaat bereid door omzetting van een geschikt zuurhalogenide of een geschikt zuuranhydride bevat, wordt als voorbeeld gegeven van een voorgeneesmiddel. Een bijzonder geprefereerd amidederivaat als voorgeneesmiddel is $\text{-NHCO(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_3$, $\text{-NHCOCH(NH}_2\text{)CH}_3$ en 25 dergelijke.

Verdere voorbeelden van vervangingsgroepen volgens de bovenstaande voorbeelden en voorbeelden van andere voorgeneesmiddeltype kunnen in de bovenstaande referenties worden gevonden.

- 30 Alle verbindingen met de formule (I) kunnen worden bereid door toepassing van de algemene methode die hieronder gepresenteerd zijn danwel door toepassing van specifieke methoden die in de voorbeelden omschreven zijn en verder in de bereidingsparagraaf danwel onder toepassing van routinemodificaties hiervan. De

onderhavige uitvinding omvat eveneens een of meer van deze werkwijzen voor de bereiding van de verbindingen met de formule (I), naast eventuele nieuwe tussenproducten die daarin toegepast worden.

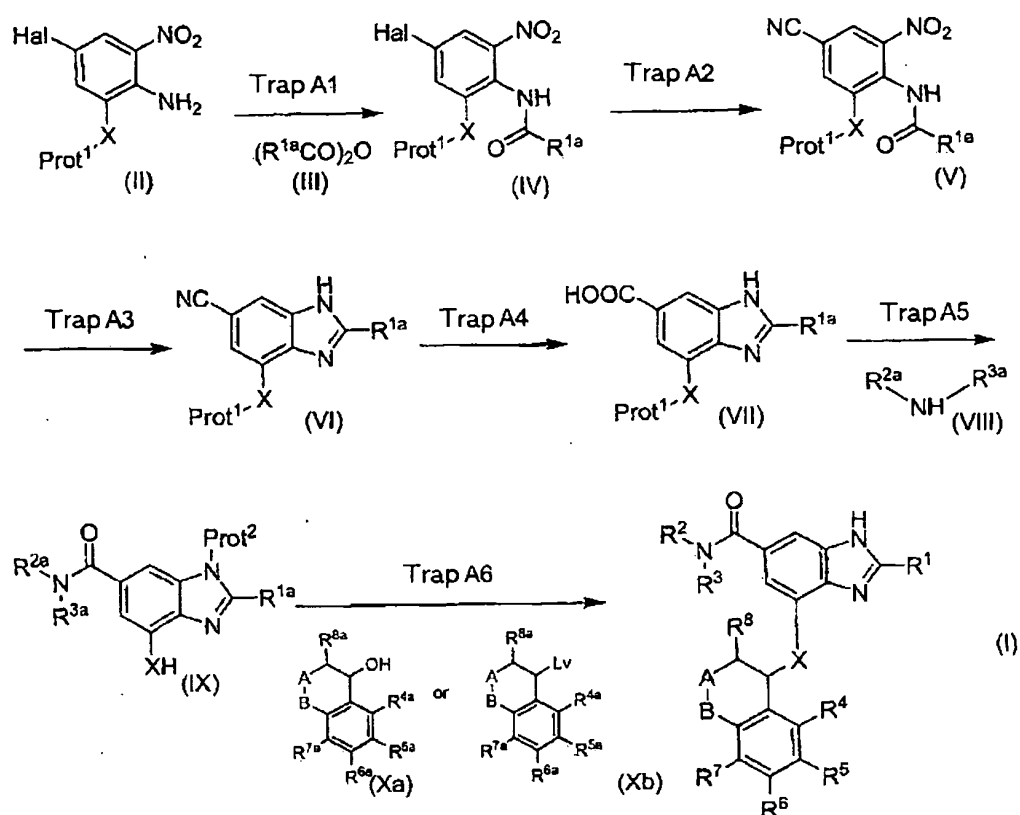
5 Algemene synthese

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden bereid door toepassing van een verscheidenheid van werkwijzen die bekend zijn voor de bereiding van verbindingen van dit type bijvoorbeeld zoals weergegeven in de volgende methoden A tot B.

Alle uitgangsmaterialen in de volgende algemene synthese kunnen in de handel verkrijgbaar zijn danwel worden verkregen door toepassing van de volgende methoden C tot D of conventionele methoden die de deskundige op dit gebied bekend zijn zoals WO 2000078751 en WO 2004054984 ; de beschrijvingen hiervan zijn aan de hand van referenties in de beschrijving opgenomen.

Methode A

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

Reactieschema A

In reactieschema A, zijn R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , A en B telkens zoals hierboven gedefinieerd; Hal is een halogeenatoom, bij voorkeur een broomatoom; Prot¹ is een hydroxy-beschermende groep of een amino-beschermende groep. Prot² is een stikstofbeschermende groep; Lv is een afsplitsbare groep; R^{1a} is R^1 zoals hierboven gedefinieerd of R^1 waarin de hydroxylgroep beschermd is door middel van een hydroxy-beschermende groep; R^{2a} is R^2 zoals hierboven gedefinieerd; R^2 waarbij de hydroxygroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep of R^2 waarbij de aminogroep of C₁-C₆-alkylaminogroep beschermd is door een amino-beschermende groep; R^{3a} is R^3 zoals hierboven gedefinieerd; R^3 waarbij de hydroxylgroep beschermd is door middel van een hydroxy-beschermende groep of R^3 waarin de aminogroep of C₁-C₆-alkylaminogroep beschermd is door een amino-beschermende groep; R^{4a} is R^4 zoals hierboven gedefinieerd of R^4 waarin de hydroxylgroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep; R^{5a} is R^5 zoals hierboven gedefinieerd of R^5 waarin de hydroxylgroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep; R^{6a} is R^6 zoals hierboven gedefinieerd of R^6 waarin de hydroxylgroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep; R^{7a} is R^7 zoals hierboven gedefinieerd of R^7 waarin de

hydroxylgroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep; R^{8a} is R^8 zoals hierboven gedefinieerd of R^8 waarin de hydroxylgroep beschermd is door een hydroxy-beschermende groep; en hetzelfde zou hierna van toepassing zijn.

De term “afsplitsbare groep” zoals deze in de beschrijving wordt gebruikt, 5 betekent een groep dat gesubstitueerd kan worden door nucleofiele groepen zoals een hydroxylgroep of aminen en voorbeelden hiervan en voorbeelden van deze afsplitsbare groepen omvatten een halogeenatoom, een alkylsulfonyloxygroep, een halogeenalkylsulfonyloxygroep en een fenylsulfonyloxygroep. Hieruit verdienen een broomatoom, een chlooratoom, een methylsulfonyloxygroep, een trifluoromethylsulfonyloxygroep en 10 een 4-methylfenylsulfonyloxygroep de voorkeur.

De term “hydroxy-beschermende groepen” zoals deze in de beschrijving wordt 15 gebezigd, betekent een beschermende groep die gesplitst kan worden door toepassing van verschillende middelen waarbij een hydroxylgroep wordt verkregen zoals bijvoorbeeld door middel van hydrogenolyse, hydrolyse, elektrolyse of fotolyse, en deze hydroxy-beschermende groepen zijn in Protective Groups in Organic Synthesis uitgegeven door T.W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Voorbeelden hiervan zijn C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -alkylsilyl of tro- C_1 - C_4 -alkylarylsilylgroepen en C_1 - C_4 -alkoxy- C_1 - C_4 -alkylgroepen. Geschikte hydroxy-beschermende groepen omvatten acetyl en tert-butyldimethylsilyl.

20 De term “amino of stikstof-beschermende groepen” zoals deze in de beschrijving worden gebruikt ,betekent een beschermende groep die onder toepassing van verschillende middelen afgesplitst gaan worden waarbij een hydroxylgroep verkregen wordt, zoals bijvoorbeeld hydrogenolyse, hydrolyse, elektrolyse of fotolyse, en deze amino- of stikstof-beschermende groepen zijn in Protective Groups in Organic 25 Synthesis uitgegeven door T.W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999) beschreven. Voorbeelden hiervan zijn C_1 - C_4 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -alkylcarbonyl, tri- C_1 - C_4 -alkylsilyl, fenylsulfonyloxygroep of aralkylgroepen. Geschikte amino- of stikstof-beschermende groepen omvatten benzyl, tert-butoxycarbonyl en tolueensulfonyl.

30 (Trap A1)

In deze trap is verbinding (IV) bereid door amidevorming van de aminogroep van de verbinding met formule (II), die in de handel verkrijgbaar is danwel door toepassing

van de in WO 2004054984, met een zuuranhydride (III) beschreven methode kunnen worden bereid.

De reactie wordt gewoonlijk bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er bestaat geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het oplosmiddel dat toegepast moet worden, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de omzetting of de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia beschreven op z'n minst enigszins in oplossing kan brengen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; carbonzuren zoals azijnzuur, mierenzuur, propaanzuur; uit deze oplosmiddelen verdient azijnzuur of de reactie bij afwezigheid van oplosmiddelen de voorkeur.

De reactie kan al dan niet in aanwezigheid van een base worden uitgevoerd. Hier ook is het geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de gebruikte basen en elke base die gewoonlijk wordt toegepast in reacties van dit type kunnen eveneens worden toegepast. De voorbeelden van dergelijke basen omvatten aminen zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, 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). Hieruit verdient de reactie bij afwezigheid van een base de voorkeur.

De reactie kan in aanwezigheid van een zuur worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de gebruikte zuren en elk zuur dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: zuren zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of broomwaterstofzuur; sulfonzuur zoals methaansulfonzuur of toluensulfonzuur. Hieruit verdient zwavelzuur de voorkeur.

De reactie kan over een breed traject van temperaturen plaatsvinden en de precieze reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De

voorkeurreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter in het algemeen is het geschikt de reactie bij een temperatuur variërende van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van

5 vele factoren, met name van reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepaste oplosmiddelen. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven uiteengezet zijn, is een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 24 uur meestal voldoende.

10 (Trap A2)

In deze trap wordt de verbinding met formule (V) bereid door vervanging van het halogeenatoom van verbindingen met formule (IV) door metaalcyanine.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het

15 oplosmiddel dat toegepast moet worden, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of op de reagentia die daarbij betrokken zijn en dat het de reagentia ten minste tot op zekere hoogte in oplossing kan brengen,. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers, zoals diethylether,

20 diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1-methylpyrrolidine-2-on en hexamethylfosforzuurtriamine, uit deze oplosmiddelen verdient N,N-dimethylformamide de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een methaancyanidereagens. Er

25 is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het te gebruiken metaalcyanidereagens en elk metaalcyanidereagent dat gewoonlijk wordt gebruikt in reacties van dit type kunnen evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke methaancyanidereagentia omvatten zink(II)cyanide, copper(I)cyanide, kaliumcyanide en natriumcyanide; hieruit verdient zink(II)cyanide de voorkeur.

30 De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van of bij afwezigheid van een palladiumkatalysator. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de palladiumkatalysator die toegepast moet worden en elke palladiumkatalysator die in reacties van dit type gewoonlijk worden toegepast, kunnen eveneens hier worden

toegepast. Voorbeelden van deze palladiumkatalysator omvatten: palladiummetaal, palladiumchloride, palladium(II)acetaat, tris(dibenzylidenaceton)dipalladiumchloroform, allylpalladiumchloride, [1,2-bis(difenylfosfino)ethaan]palladiumdichloride, bis(tri-o-tolylfosfine)palladiumdichloride, bis(trifenylfosfine)palladiumdichloride, 5 tetrakis(trifenylfosfine)palladium, dichloor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]palladium, of een katalysator die geproduceerd is in oplossing door een ligand in de reactieoplossing hiervan toe te voegen. Het aan de reactieoplossing toegevoegde ligand kan een fosforzuurlijgand zijn zoals trifenylfosfine, 1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen, bis(2)difenylfosfinofenyl)ether, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binafthol, 1,3- 10 bis(difenylfosfino)propaan, 1,4-bis(difenylfosfino)butaan, tri-o-tolylfosfine, 2-difenylfosfino-2'-methoxy-1,1'-binafthyl of 2,2-bis(difenylfosfino)- 1,1'-binafthyl. Hieruit is tetrakis(trifenylfosfine)palladium geprefereerd.

De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde 15 reactietemperatuur zal afhangen van factoren zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Het is in het algemeen geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur variërende van ongeveer 50 tot ongeveer 150°C. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren afhankelijk van vele factoren en met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste 20 oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie uitgevoerd wordt onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, is een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende.

In deze reactie kunnen microgolven worden gebruikt om de reactie te versnellen. In het geval van de toepassing van microgolven in een dichtgesmolten buis kan de 25 reactietemperatuur van ongeveer 50°C tot ongeveer 180°C zijn en de reactietijd van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 12 uur zal voldoende zijn.

(Trap A3)

In deze trap wordt de verbinding met formule (VI) bereid door reductie en 30 cyclisering van de verbinding met formule (V).

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of op

de reagentia die daarbij betrokken zijn en dat het de reagentia althans, tot op zekere hoogte in oplossing doet gaan,. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran en dioxaan; amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en
 5 hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; uit deze oplosmiddelen verdient de reactie bij afwezigheid van een oplosmiddel of ethanol de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een reductiemiddel. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de reductiemiddelen die toegepast
 10 zijn en elk reductiemiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt toegepast kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van deze reductiemiddelen omvatten: een combinatie van metalen zoals zink of ijzer en zuren zoals chloorwaterstofzuur, azijnzuur en azijnzuur-ammoniumchloridecomplex. Hieruit is de combinatie van ijzer en azijnzuur geprefereerd.

De reactie kan binnen een breed gebied van temperatuur plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperaturen zouden afhangen van factoren zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt de reactie uit te
 15 voeren bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 150°C. De tijd die nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepast oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de hierboven beschreven geprefereerde omstandigheden, is een periode van ongeveer 30
 20 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende.

25

(Trap A4)

In deze stap wordt verbinding (VII) bereid door hydrolyse van de cyanidegroep van de verbinding met formule (VI) met behulp van een base of een zuur.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een
 30 oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking en ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of op de reagentia die daarbij betrokken zijn en dat het de reagentia althans tot op zekere hoogte in oplossing kan doen gaan,. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen

omvatten: ethers, zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden, zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, ethyleenglycol en butanol; nitrillen, zoals acetonitrillen en benzonitrillen; 5 sulfoxiden, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; water; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Uit deze oplosmiddelen verdient ethyleenglycol de voorkeur.

De reactie kan bij aanwezigheid van een oplosmiddel worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste basen en elke base die gewoonlijk in reacties van dit type worden gebruikt kan evengoed hier 10 worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydroxiden zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalcarbonaten, zoals lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat. Hieruit verdient kaliumhydroxide de voorkeur.

De reactie kan bij aanwezigheid van een zuur worden uitgevoerd. Er is eveneens 15 geen beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste zuren en elk zuur dat gewoonlijk in dit type reactie wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: carbonzuur, zoals azijnzuur of propionzuur; zuren zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of broomwaterstofzuur. Hieruit verdient chloorwaterstofzuur de voorkeur.

20 De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur hangt van factoren af zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter is het in het algemeen geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0 tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor 25 de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, is een periode van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende.

30 In deze reactie kunnen microgolven worden toegepast teneinde de reactie te versnellen. In het geval van de toepassing van microgolven in dichtgesmolten buizen kan de reactietemperatuur van ongeveer 50°C tot ongeveer 180°C zijn en een reactietijd van ongeveer 5 minuten tot ongeveer 12 uur zal gewoonlijk voldoende zijn.

(Trap A5)

In deze trap wordt verbinding (IX) bereid door amidering van de verbinding met formule (VII) met de verbinding met formule (VIII) die in de handel verkrijgbaar is of
 5 in J. Org. Chem., 5935 (1990) en Canadian Journal of Chemistry, 2028 (1993) beschreven is, gevolgd door de introductie van de beschermende groep 2 (Prot²) en verwijdering van de bescherming door de beschermende groep 1 (Prot¹). De verbinding met formule (IX) kan op een andere wijze worden bereid door de volgende methode E.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een
 10 oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie heeft danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het reagentia althans tot op zekere hoogte in oplossing kan doen gaan. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform,
 15 koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals dimethylsulfoxide en sulfolan of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient N,N-dimethylformamide de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een base. Er is geen bepaalde
 20 beperking aan de aard van de toegepaste basen, en elke base die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine,
 25 pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, DBN, DABCO en DBU. Hieruit verdient triethylamine of diisopropylethylamine de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een condenseermiddel. Er is
 30 eveneens geen bepaalde restrictie ten aanzien van de aard van de toegepaste condenseermiddelen en elk condenseermiddel dat gewoonlijk in dit type reactie wordt gebruikt kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke condenseermiddelen omvatten: 2-halogeën-1-klein alkylpyridinehaloeïde, zoals 2-

chloor-1-methylpyridinejodide en 2-broom-1-ethylpyridinium tetrafluorboraat (BEP); diarylfosforylaziden, zoals difenylfosforylazide (DPPA); chloorformiaat, zoals ethylchloorformiaat en isobutylchloorformiaat; fosforcyanidaten zoals diethylfosforcyanidaat (DEPC); imidazoolderivaten zoals N,N'-carbonyldiimidazool (CDI); carbodiimidederivaten, zoals N,N'-dicyclohexylcarbodiimiden (DCC) en 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (EDCI); iminiumzouten zoals 2-(1H-benzotriazool-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorfosfaat (HBTU) en tetramethylfluoroformamidiniumhexafluorfosfaat (TFFH); en fosfoniumzouten, zoals benzotriazool-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfaat (BOP) en broom-tris-pyrrolidino-fosfoniumhexafluorfosfaat (PyBrop). Hieruit verdienen EDCI of HBTU de voorkeur.

Reagentia zoals 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (DMAP), en 1-hydroxybenzotriazool (HOBt), kunnen voor deze trap worden toegepast. Hieruit verdient HOBt de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperatuur en de nauwkeurige temperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperatuur hangt van factoren af zoals de aard van een oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter is het in het algemeen geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 80°C voor. De tijd die nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepast oplosmiddel. Echter vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de voorkeursomstandigheden die hierboven beschreven zijn is een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 48 uur gewoonlijk voldoende.

25

(Introductie van de stikstof-beschermende groepen Prot²)

Deze reactie wordt beschreven in detail door T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), de beschrijvingen waarvan in de beschrijving als referentie zijn opgenomen. Hetgeen hierna volgt licht een typische reactie toe waarbij de beschermende groep van alkoxycarbonyl of arylsulfonyl betrokken is.

30

Voorbeelden van de stikstof-beschermende groep halide of anhydride die toepasbaar zijn in bovenstaande reactie omvat 4-methylfenylsulfonylchloride,

fenylsulfonylchloride of di-tert-butyl-dicarbonaat; hieruit verdient 4-methylsulfonylchloride of di-tert-butyl-dicarbonaat de voorkeur.

Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten 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, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide. Nitrillen zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxyde zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; alcoholen zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, ethyleenglycol en butanol; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient N,N-dimethylformamide de voorkeur.

Voorbeelden van deze basen omvatten: alkalimetaalhydroxiden zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kaliumtert-butoxide; alkalimetaalcarbonaten zoals lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat; alkalimetaalwaterstofcarbonaten zoals lithiumwaterstofcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat en kaliumwaterstofcarbonaat; aminen, zoals N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, DBN, DABCO en DBU; alkalimetaalamiden zoals bijvoorbeeld lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, lithiumdiisopropylamide, kaliumdiisopropylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium bis(trimethylsilyl)amide of gemengde basen hiervan. Hieruit verdient natriumhydride of triethylamide de voorkeur.

(Verwijdering van de beschermende groep Prot¹)

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het oplosmiddel dat toegepast moet worden vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia althans tot op zekere hoogte in oplossing doet gaan. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen

omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; carbonzuur zoals bijvoorbeeld azijnzuur of mierzuur; uit deze
 5 oplosmiddelen verdient azijnzuur of tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een palladiumkatalysator onder een waterstofgas. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toe te passen palladiumkatalysator en elk palladiumkatalysator die gewoonlijk in dit type reactie wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van deze
 10 palladiumkatalysator omvatten: palladiummetaal, palladium-koolstof, palladiumhydroxide. Uit deze katalysatoren verdient palladium-koolstof of palladiumhydroxide de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd over een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De
 15 voorkeurreactietemperatuur zou afhangen van factoren zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C. De tijd die nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de
 20 uitgangsmaterialen en toegepaste oplosmiddelen. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zal een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

25 (Trap A6)

In deze trap wordt verbinding (I) bereid door een koppelingsreactie van de verbinding met de formule (IX) en de verbinding met de formule (Xa) (A6-a) danwel de substitutiereactie gebruikmakend van hetzelfde uitgangsmateriaal en de verbinding met de formule (Xb) (A6-b), vooropgesteld dat wanneer X NH is, slechts methode
 30 A6-b beschikbaar is. De verbindingen met formule (Xa) en (Xb) zijn gewoonlijk beschikbaar of kunnen worden bereid onder toepassing van methoden die in de volgende methoden C, D of Synthese 595 (1983) beschreven zijn.

(A6-a) Koppelingsreactie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia en dat hij de reagentia althans tot op zekere hoogte in oplossing kan doen gaan. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; nitrillen zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient tetrahydrofuraan of toluen de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een condenseermiddel. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste condensatiemiddelen en elk condensatiemiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van deze condenseermiddelen omvatten: azodicarbonzuurdi-kleinalkylesters, zoals diethylazodicarboxylaat (DEAD), diisopropylazodicarboxylaat (DIAD) en di-tert-butylazodicarboxylaat (DTAD); azodicarboxamiden, zoals N,N,N',N'-tetraisopropylazodicarboxamide (TIPA), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP) en N,N,N',N'-tetramethylazodicarboxamide (TMAD); fosforanen, zoals bijvoorbeeld (cyaanmethyleen)tributylfosforanen (CMBP) en (cyaanmethyleen)trimethylfosforaan (CMMP). Hieruit verdient DIAD of ADDP de voorkeur.

Fosfinereagentia, zoals trifenylfosfine, trimethylfosfine en tributylfosfine, kunnen voor deze trap worden toegepast. Hieruit verdienen trifenylfosfine of tributylfosfine de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeurreactietemperatuur zal afhangen van factoren zoals de aard van het oplosmiddel en bij uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen, is het geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 120°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid

van veel factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepast oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de geprefereerde omstandigheden zoals hierboven beschreven uitgevoerd wordt, zou een periode van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 48 uur voldoende zijn.

5

(A6-b) Substitutiereactie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van een toe te passen oplosmiddel vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia in oplossing doet gaan, althans tot op zekere hoogte. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden, zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; ketonen zoals aceton en diethylketon of gemengde oplosmiddelen hiervan. Uit deze oplosmiddelen verdient N,N-dimethylaceetamide of aceton de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid of afwezigheid van een base. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die gewoonlijk in deze reacties van dit type wordt gebruikt kunnen eveneens hier worden gebruikt. Voorbeelden van deze base omvatten: alkalimetaalhydroxiden zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals bijvoorbeeld lithiumdihydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals bijvoorbeeld natriummethoxide, natriumethoxide en kaliumtert-butoxide; alkalimetaalcarbonaten zoals lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat; alkalimetaalwaterstofcarbonaat zoals lithiumwaterstofcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat en kaliumwaterstofcarbonaat; aminen, zoals N-methylmorfoline, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-

30

dimethylaniline, N,N-diethylaniline, DBN, DABCO en DBU; alkalimetaalamiden zoals lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, lithiumdiisopropylamide, kaliumdiisopropylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium bis(trimethylsilyl)amide. Hieruit verdient natriumhydride of kaliumcarbonaat de
 5 voorkeur.

De reactie kan plaatsvinden binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt om de reactie uit te voeren
 10 bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C. De tijd die nodig is voor de reactie kan eveneens variëren in afhankelijkheid van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en toegepast oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd om de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zou een periode van ongeveer 30
 15 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

(Verwijdering van de beschermende groep van Prot²)

De verwijdering van de beschermende groep reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde
 20 beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia heeft, en dat het de reagentia, tenminste tot op zekere hoogte in oplossing kan doen gaan. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers
 25 zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, ethyleenglycol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden, zoals bijvoorbeeld dimethylsulfoxide en sulfonaat, water of gemengde oplosmiddelen
 30 hiervan. Uit deze oplosmiddelen verdienen methanol, tetrahydrofuraan, water of gemengde oplossingen hiervan de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een base. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de basen die toegepast zijn en

elke base die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden gebruikt. Voorbeelden van deze base omvatten alkalimetaalhydroxiden zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; aardalkalimetaalcarbonaten, zoals lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat. Hieruit verdienen
 5 lithiumhydroxide of natriumhydroxide de voorkeur.

De reactie van de verwijdering van de beschermende groep kan plaatsvinden binnen een breed gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeurreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is
 10 het geschikt om de reactie uit te voeren bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C. De tijd die nodig is voor een reactie kan ook in ruime mate variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat een reactie onder de voorkeursomstandigheden hierboven beschreven uitgevoerd wordt, zal
 15 een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 24 uur voldoende zijn.

(Afsplitsing van de hydroxy-beschermende groep)

In het geval waarbij R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , of R^{8a} een beschermende hydroxylgroep heeft, zal de reactie van het verwijderen van de beschermende groep
 20 hierop aansluiten en een hydroxylgroep opleveren. Deze reactie is gedetailleerd beschreven door T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), de openbaringen waarvan als referentie in de beschrijving zijn opgenomen. Het volgende licht een bepaalde reactie toe waarbij de beschermende groep tert-butyltrimethylsilyl betrokken is.

25 De afsplitsing van de beschermende groep van de hydroxylgroepen wordt uitgevoerd met behulp van een zuur zoals azijnzuur, waterstoffluoride, waterstoffluoride-pyridinecomplex of fluorideion zoals tetrabutylammoniumfluoride (TBAF).

De afsplitsingsreactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij
 30 aanwezigheid van een oplosmiddel. Er bestaan geen bijzondere beperkingen ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelige effect op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia kan oplossen, althans tot op zekere hoogte. Voorbeelden van geschikte

oplosmiddelen omvatten maar zijn niet beperkt tot: een alcohol zoals methanol, ethanol of gemengde oplosmiddelen hiervan.

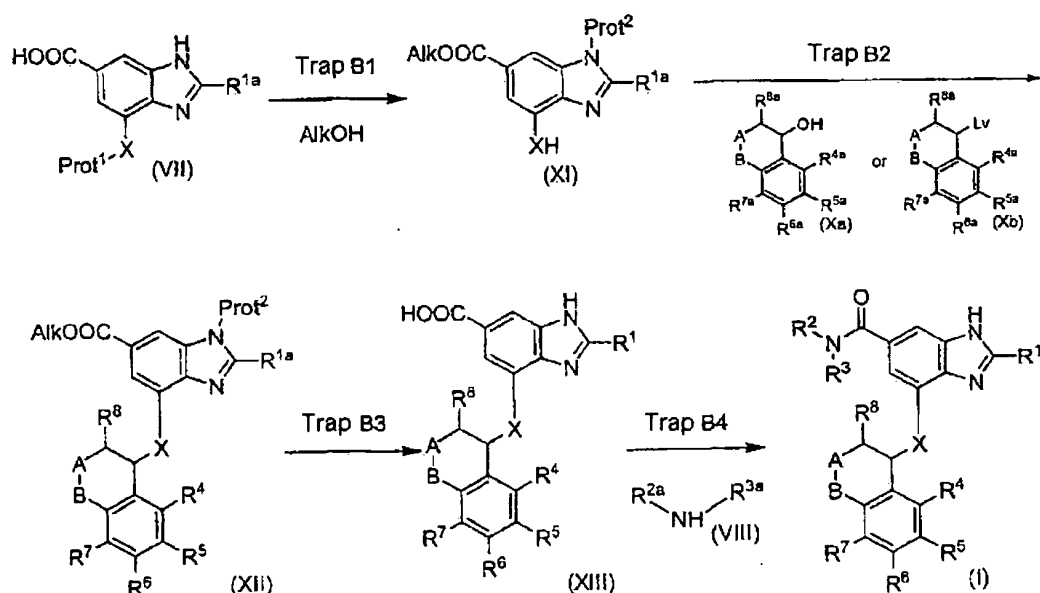
De afsplitsingsreactie ter verwijdering van de beschermende groep kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren 5 afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en bij uitgangsmaterialen. Het is echter in het algemeen geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren afhankelijk van vele factoren met name de reactietemperatuur en de aard van 10 de uitgangsmaterialen en toegepast oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de geprefereerde omstandigheden hierboven beschreven uitgevoerd wordt, zal een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 24 uur voldoende zijn.

Methode B

15

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

Reactieschema B



(Trap B1)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XI) bereid door verestering van de verbinding met formule (VII) die bereid kan worden door Trap A4 van methode A met de overeenkomstige alcohol gevolgd door de introductie van Prot² en de verwijdering van de bescherming van Prot¹. De introductie en verwijdering van de bescherming van de beschermende groepen kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in Trap A5 van methode A plaatsvinden.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het oplosmiddel dat toegepast moet worden, vooropgesteld dat het geen nadelige invloed heeft op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia althans tot op zekere hoogte kan oplossen,. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; nitrillen zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals dimethylsulfoxiden en sulfolaan; ketonen zoals aceton en diethylketon; uit deze oplosmiddelen verdient de reactie in afwezigheid van oplosmiddelen de voorkeur.

De reactie kan in aanwezigheid van een zuur worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toegepaste zuur en elk zuur dat in reacties van dit type gewoonlijk gebruikt worden ,kunnen evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: zuren zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of broomwaterstofzuur; sulfonzuren zoals methaansulfonzuur of tolu eensulfonzuur; een zuur chloride zoals bijvoorbeeld oxalylchloride of thionylchloride. Hieruit verdient chloorwaterstofzuur of thionylchloride de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen wordt geschikt bevonden de reactie bij een temperatuur van 0°C tot 120°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren, in afhankelijkheid van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en

het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de hierboven uitgestippelde voorkeursomstandigheden, zou een periode van 5 minuten tot 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

5 (Trap B2)

In deze trap wordt verbinding (XII) bereid door omzetting van de verbinding met formule (XI) met de verbinding met de formule (Xa) of (Xb), die in de handel verkrijgbaar is danwel onder toepassing van de in de volgende methode C en D of Synthese 595 (1983) beschreven methode kunnen worden bereid. De reactie kan
10 worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A6 van methode A).

(Trap B3)

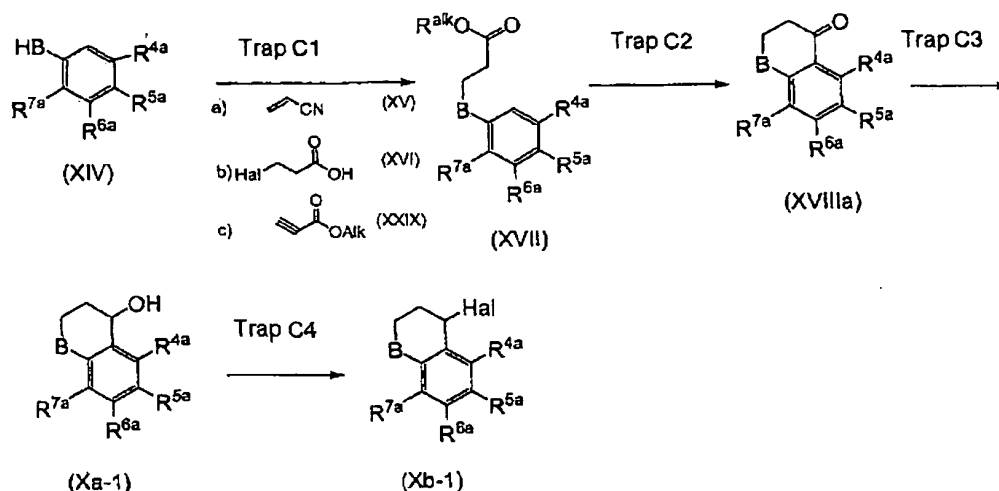
In deze trap wordt de verbinding (XIII) door hydrolyse van de verbinding (XII).
15 De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A4 van methode A.

(Trap B4)

In deze trap wordt de verbinding (I) door amidering van de verbinding (XIII) met
20 de verbinding van formule (VIII). De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A5 van methode A.

Methode C

25 Dit illustreert de bereiding van de verbinding met formule (Xa-1) en (Xb-1) waarin A CH₂ is.

Reactieschema C

In reactieschema C is Hal een halogeenatoom, R^{alk} is een waterstofatoom of een C_1 - C_6 alkylgroep en hetzelfde zal hierna van toepassing zijn.

(Trap C1)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XVII) bereid door middel van de Michael reactie (C1-a) van de verbinding met formule (XIV) met de verbinding met formule (XV) door alkyleringsreactie (C1-b) van de verbinding met formule (XIV) of door een koppelingsreactie (C1-c) van de verbinding met formule (XIV) met de verbinding met formule (XIX) gevolgd door hydrogenering (C1-d). De verbindingen met formule (XIV), (XV), (XVI) en (XIX) zijn in de handel verkrijgbaar.

(C1-a) Michaelreactie

Deze reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia kan oplossen, althans tot op zekere hoogte.

Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals

acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals trimethylsulfoxide en sulfolaat; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit is de reactie bij afwezigheid van een oplosmiddel geprefereerd.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een base. Er is eveneens geen
 5 bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die
 gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan hier evengoed worden gebruikt.
 Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydroxiden, zoals
 lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals
 lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals
 10 natriummethoxide, natriumethoxide en kaliumtert-butoxide; alkalimetaalcarbonaten
 zoals lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat; aminen, zoals
 bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine,
 diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-
 pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-
 15 methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, DBN, DABCO en
 DBU en benzyltrimethylammoniumhydroxide; alkalimetaalamiden, zoals bijvoorbeeld
 lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, lithiumdiisopropylamide, kaliumdiiso-
 propylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium
 bis(trimethylsilyl)amide. Hieruit verdient benzyltrimethylammoniumhydroxide of
 20 natriummethoxide de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen worden uitgevoerd en de
 nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De
 voorkeursreactietemperatuur zou van factoren afhangen zoals bijvoorbeeld de aard van
 het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt om
 25 de reactietemperatuur van ongeveer 20°C tot ongeveer 120°C uit te voeren. De tijd die
 nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid
 van vele factoren met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen
 en het toe te passen oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd
 onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zou een periode
 30 van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 48 uur gewoonlijk voldoende zijn.

In aansluiting op de bovenstaande procedure wordt de hydrolyse uitgevoerd door
 het toevoegen van een zuur aan een oplosmiddel voor het produceren van de verbinding
 met formule (XIV) en kan worden uitgevoerd onder gebruikelijke

hydrolyseomstandigheden. Het zuur kan bijvoorbeeld omvatten: anorganische zuren zoals chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur en zwavelzuur. Bij voorkeur wordt chloorwaterstofzuur toegepast. Het oplosmiddel kan bijvoorbeeld water, alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol en tert-butanol; ethers zoals diethylether, dimethoxyethaan, tetrahydrofuraan, diethoxymethaan en dioxaan; of gemengde oplosmiddelen hiervan omvatten. Bij voorkeur wordt water toegepast. De reactietemperatuur varieert afhankelijk van de uitgangsverbinding, het reagens en het oplosmiddel, echter is de temperatuur gewoonlijk van 20°C tot de refluxtemperatuur. De reactietijd varieert in afhankelijkheid van de uitgangsverbinding, het reagens, het oplosmiddel en de reactietemperatuur, echter varieert deze gewoonlijk tussen 60 minuten en 24 uur.

(C1-b) alkyleringsreactie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie of de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia ten minste, tot op zekere hoogte kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals trimethylsulfoxide en sulfolaat; ketonen zoals aceton en diethylketon, water; of gemengde oplosmiddelen hieruit. Hieronder verdient water de voorkeur.

De reactie wordt bij aanwezigheid van een base uitgevoerd. Er is eveneens geen beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydroxiden zoals lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kaliumtert-butoxide; alkalimetaalcarbonaten zoals bijvoorbeeld lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat;

alkalimetaalamiden zoals bijvoorbeeld lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, lithiumdiisopropylamide, kaliumdiisopropylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium bis(trimethylsilyl)amide. Hieronder verdient natriumhydroxide de voorkeur.

- 5 De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen worden uitgevoerd en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 20°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd
10 die nodig is voor de reactie, kan binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de hierboven aangegeven voorkeursomstandigheden wordt uitgevoerd, is een periode van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende .

15

(C1-c) koppelingsreactie

- De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel. Vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de
20 reactie of op de hierbij betrokken reagentia en dat het door reagentia althans tot op zekere hoogte kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en
25 nitrobenzeen; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; aminen zoals bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, , N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline; alcoholen, zoals bijvoorbeeld methanol, ethanol, propanol, 2-propanol
30 en butanol; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals trimethylsulfoxide en sulfolaan; ketonen zoals aceton en diethylketon. Uit deze oplosmiddelen verdienen acetonitril en tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie wordt bij aanwezigheid van een base uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van deze base omvatten: alkalimetaalhydroxiden zoals bijvoorbeeld
 5 lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals bijvoorbeeld lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals bijvoorbeeld natriummethoxide, natriumethoxide en kaliumtert-butoxide; alkalimetaalcarbonaten zoals bijvoorbeeld lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat; alkalimetaalwaterstofcarbonaten zoals bijvoorbeeld
 10 lithiumwaterstofcarbonaat, natriumwaterstofcarbonaat en kaliumwaterstofcarbonaat; aminen, zoals bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine en DBU; en tetraalkylammoniumfluoriden, zoals bijvoorbeeld tetra-n-butylammoniumfluoride (TBAF). Hieruit verdient TBAF de voorkeur.

15 De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zou van factoren afhangen vanaf de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd
 20 die nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de hierboven beschreven voorkeursomstandigheden wordt uitgevoerd, is een periode van ongeveer 5 minuten tot 72 uur gewoonlijk voldoende .

25

(C1-d) hydrogenering

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie of op de
 30 hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia ten minste tot op zekere hoogte kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: aromatische koolwaterstoffen zoals bijvoorbeeld toluen; alcoholen zoals methanol en ethanol; en

carbonsuren zoals bijvoorbeeld azijnzuur. Uit deze oplosmiddelen verdienen alcoholen en carbonsuren de voorkeur.

De reactie wordt onder een waterstofatmosfeer en bij aanwezigheid van een katalysator uitgevoerd. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste katalysatoren en elke katalysator die gewoonlijk in reacties van
5 dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke katalysatoren omvatten: palladium op koolstof, palladiumhydroxide, platinum en Raney nikkel. Uit deze katalysatoren verdient palladium op koolstof de voorkeur. In het geval dat hydrodehalogenering (van substituent "Hal" in reactieschema
10 C) een ernstig probleem is, kan de reactie worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een additief die de activiteit van de toegepaste katalysator reduceert. Het additief wordt gekozen uit de stoffen waarvan bekend staat dat zij enigszins een giftig effect tegen de katalysator vertonen. Voorbeelden van deze additieven omvatten: een bron van halogenide-ionen zoals bijvoorbeeld tetra-n-butylammoniumbromide en
15 natriumbromide; en sulfoxiden zoals dimethylsulfoxiden. Hieruit verdient natriumbromide de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd onder een ruim gebied van drukken en de nauwkeurige druk is voor de uitvinding niet kritisch. De voorkeurdruk zal van factoren afhangen zoals de aard van de uitgangsmaterialen en het oplosmiddel. Echter is het in
20 het algemeen geschikt om de reactie bij een druk van 1 atm tot ongeveer 10 atm uit te voeren. De reactie kan plaatsvinden binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zou van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt om de
25 reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 50°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan eveneens binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid van vele factoren, met name de druk van met name de waterstofdruk, de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toe te passen oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de hierboven
30 beschreven voorkeursomstandigheden, zal een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 12 uur over het algemeen voldoende zijn.

Introductie van de hydroxy-beschermende groep

In het geval van de verbinding met de formule (Xa-1) of (Xb-1) met een hydroxylgroep, kan de reactie zonodig worden uitgevoerd door de hydroxylgroep te beschermen.

- 5 De introductie van de hydroxy-beschermende groep kan worden uitgevoerd in een geschikte stap voorafgaande aan de reactie die door middel van de hydroxylgroep tot stand gebracht is..

De reactie is gedetailleerd beschreven door T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 369-453, (1999), waarvan de leer in de beschrijving als referentie
10 is opgenomen. Het volgende illustreert een gebruikelijke reactie toe waarbij de beschermende groep tert-butyldimethylsilyl betrokken is.

Bijvoorbeeld wanneer de hydroxy-beschermende groep een tert-butyldimethylsilylgroep is, wordt deze stap uitgevoerd door omzetting met een gewenst hydroxy-beschermende halogenide groep in een inert oplosmiddel bij aanwezigheid van een
15 base.

Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals bijvoorbeeld dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals
20 benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient tetrahydrofuraan of N,N-dimethylformamide de voorkeur.

Voorbeelden van het hydroxy-beschermende groep halogenide toepasbaar in
25 bovenstaande reactie omvatten trimethylsilylchloride, triethylsilylchloride, tert-butyltrimethylsilylchloride, tert-butyldimethylsilylbromide, acetylchloride die de voorkeur verdienen.

Voorbeelden van de base omvatten alkalimetaalhydroxyden zoals bijvoorbeeld lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalcarbonaten,
30 zoals bijvoorbeeld lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat, en ook organische aminen zoals bijvoorbeeld triethylamine, tributylamine, N-methylmorfoline, pyridyl, imidazool, 4-dimethylaminopyridine, picoline, lutidine, collidine, DBN en DBU. Uit deze verbindingen verdient triethylamine, imidazool of pyridine de voorkeur.

Na toepassing van een organisch amide in vloeibare vorm ,dient het tevens als oplosmiddel wanneer het in grote overmaat wordt toegepast.

Ofschoon de reactietemperatuur afhankelijk van de aard van de uitgangsverbinding, het halogenide en het oplosmiddel verschilt, varieert deze
 5 gewoonlijk van 0°C tot 80°C, bij voorkeur 0°C tot 30°C. Ofschoon de reactietijd verschilt al naar gelang de reactietemperatuur en dergelijke, varieert deze van 10 minuten tot 2 dagen (bij voorkeur van 30 minuten tot 1 dag).

(Trap C2)

10 In deze stap wordt de verbinding met formule 18a bereid door middel van de Friedel Crafts reactie (C2-a) na halogenering (C2-b) of door middel van cyclisering (C2-c) van de verbinding met formule 17 wanneer R^{alk} een waterstofatoom is, of door middel van zure cyclisering (C2-d) of aan de verbinding met formule (XVII) wanneer R^{alk} een C_1 - C_6 alkylgroep is.

15

(C2-a) Friedel Crafts reactie

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de
 20 reactie of op de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia kan oplossen, althans tot op zekere hoogte. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals bijvoorbeeld dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride, 1,1,2,2-tetrachloorethaan en 1,2-dichloorethaan; aromatische koolwaterstoffen zoals bijvoorbeeld benzeen, toluen en nitrobenzeen;
 25 koolstofdisulfide of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient dichloormethaan of koolstofdisulfide de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een zuur. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de toe te passen zuren en elk zuur dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast.
 30 Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: Lewiszuren zoals BF_3 , $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $AgCl$, ZnI_2 , $ZnCl_2$, $Fe(NO_3)_3$, $CF_3SO_3Si(CH_3)_3$, $Yb(CF_3SO_3)_3$, en $SnCl_4$. Hieruit verdient $AlCl_3$ de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt om de
 5 reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toe te passen oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven omschreven zijn, zal een periode
 10 van ongeveer 24 uur in het algemeen voldoende zijn.

(C2-b) Halogenering

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van het toe te passen
 15 oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het deze reagentia, althans tot op zekere hoogte kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether,
 20 tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; aminen zoals bijvoorbeeld nitrillen, zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient 1,2-dichloorethaan of dichloorethaan de voorkeur.

25 De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een halogeneringsmiddel. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste halogeneringsmiddelen en elk halogeneringsmiddel dat in reacties van dit type gewoonlijk wordt toegepast, kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke halogeneringsmiddelen omvat: thionylchloride, oxalylchloride en
 30 fosforoxychloride. Hieruit verdient thionylchloride de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en een nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het

oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 80°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toe te passen oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de voorkeursomstandigheden beschreven hierboven, wordt uitgevoerd, zou een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 8 uur gewoonlijk voldoende zijn.

(C2-c) Cyclisering

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid of afwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat dit geen nadelig effect heeft op de reactie of op de hierbij betrokken reagentia en dat het reagentia ten minste enigszins kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals bijvoorbeeld dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdient dichloormethaan of de afwezigheid van een oplosmiddel de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een zuur. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen zuur en elk zuur dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan evengoed hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: zuren zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of bronwaterstofzuur; zuren zoals trifluorazijnzuur of polyfosforzuur. Hieruit verdient polyfosforzuur de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperaturen en een nauwkeurige temperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 20 tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele

factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zou een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

5

(C2-d) zure cyclisering

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een zuur die werkzaam is als oplosmiddel en als reagens. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen zuur, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie en dat het het substraat ten minste enigszins kan oplossen. Voorbeelden van geschikte zuren omvat: zwavelzuur en trifluormethaansulfonzuur. Hieruit verdient trifluormethaansulfonzuur de voorkeur. De reactie kan worden uitgevoerd over een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt de reactietemperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren in afhankelijkheid van vele factoren en met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn wordt uitgevoerd, zou een periode van 30 minuten tot ongeveer 5 uur gewoonlijk voldoende zijn.

(Trap C3)

In deze trap wordt verbinding (Xa-1) bereikt door reductie van de carbonylgroep van de verbinding met formule (XVIIIa). In het geval van de toepassing van het optisch actieve reductiemiddel kan de verkregen verbinding met formule (XVIIIa) als een optisch actieve verbinding worden verkregen.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reagentia danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia ten minste tot op zekere hoogte kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten:

gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; sulfoxiden zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; alcoholen zoals
 5 bijvoorbeeld methanol, ethanol, propanol, 2-propanol en butanol; of mengsels hiervan. Hieronder verdient methanol of tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie wordt bij aanwezigheid van een reductiemiddel uitgevoerd. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de gebruikte reductiemiddelen en elk reductiemiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt
 10 toegepast kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke reductiemiddelen omvatten: metaalboorhydriden, zoals bijvoorbeeld natriumboorhydride, lithiumboorhydride en natriumcyaanboorhydride; hydrideverbindingen, zoals bijvoorbeeld lithium, aluminiumhydride en diisobutylaluminiumhydride; en boraanreagentia zoals bijvoorbeeld boraantetrahydrofuraancomplex, boraandimethyl-
 15 sulfide (BMS) en 9-borabicyclo[3,3,1]nonaan (8-BBN). Hieronder verdient natriumboorhydride de voorkeur.

Wat betreft een optisch actief reductiemiddel is er eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toegepaste reductiemiddel en elk reductiemiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt toegepast kan eveneens
 20 hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke reductiemiddelen omvatten: de combinatie van (S)or(R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole en BMS; de combinatie van de optisch actieve rutheniumkatalysator en waterstofgas. Voorbeelden van de optisch actieve rutheniumkatalysator omvat:

25 dichloor[(S)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binafthyl][(S)-1,1'-bis(p-methoxyfenyl)-2-isopropyl-1,2-ethaandiamine]ruthenium(II),
 dichloor[(R)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binafthyl][(R)-1,1'-bis(p-methoxyfenyl)-2-isopropyl-1,2-ethaandiamine]ruthenium(II), De rutheniumkatalysator wordt bij aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid kaliumtert-butoxide toegepast.
 30 Hieronder verdient de combinatie van (S)or(R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole en BMS de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde

reactietemperatuur zou van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 80°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren afhankelijk van vele factoren met name
 5 de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de hierboven beschreven reactieomstandigheden wordt uitgevoerd, zal een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 8 uur over het algemeen voldoende zijn.

10 (Trap C4)

In deze trap wordt de verbinding met formule (Xb-1) bereid door halogenering van de hydroxylgroep van de verbinding met de formule (Xa-1).

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid of afwezigheid van het oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de
 15 aard van het toegepaste oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia heeft, en dat het althans enigszins de reagentia kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals diethylether, diisopropylether,
 20 tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamine; aminen, zoals bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, N,N-
 25 dimethylaniline, en N,N-diethylaniline; nitrillen, zoals acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieruit verdienen diethylether of tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie kan bij aanwezigheid van een base worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die in
 30 reacties van dit type gewoonlijk wordt toegepast kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten aminen, zoals bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-

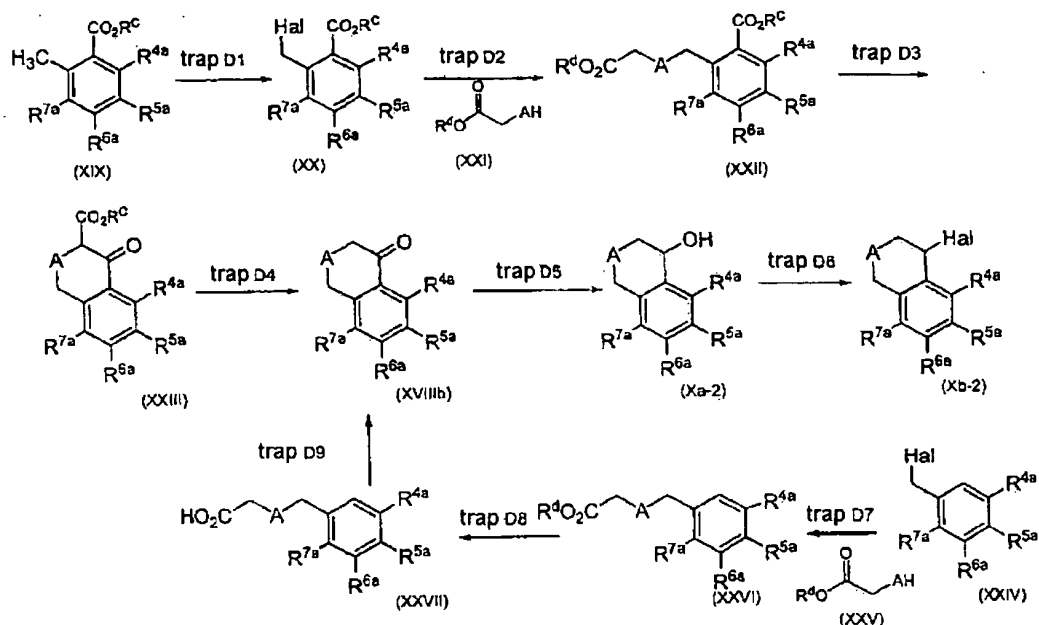
(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(tert-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, DBN, DABCO en DBU. Hieronder verdient pyridine de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een halogeneringsmiddel, er is
5 eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste halogeneringsmiddelen en elk halogeneringsmiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeeld van dergelijke halogeneringsmiddelen omvatten thionylchloride, oxalylchloride, fosforpentachloride en fosforoxychloride. Hieronder verdient thionylchloride de voorkeur. De reactie kan
10 plaatsvinden over een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd die nodig is
15 voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden, zal een periode van ongeveer 10 minuten tot ongeveer 8 uur over het algemeen voldoende zijn.

20

Methode D

Deze illustreert de bereiding van verbindingen met de formule (Xa-2) en (Xb-2) waarbij B CH₂ is.

Reactieschema D

In reactieschema D betekenen R^c en R^d onafhankelijk van elkaar een C_1 - C_6 -alkylgroep.

5

(Trap D1)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XX) bereid door halogenering van de methylgroep van de verbinding met formule (XIX).

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toegepaste oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia heeft en dat het de reagentia althans enigszins kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan, chloroform, koolstoftetrachloride en 1,2-dichloorethaan; ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; nitrillen, zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals dimethylsulfoxide en sulfolaan; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieronder verdient koolstoftetrachloride of 1,2-dichloormethaan de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een halogeneringsmiddel. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de gebruikte halogeneringsmiddelen en elk halogeneringsmiddel dat gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke

20

halogeneringsmiddelen omvatten: succinimiden, zoals N-broomsuccinimide (NBS), N-chloorsuccinimide (NCS); broom. Hieronder verdient NBS de voorkeur.

Reagentia zoals benzoylperoxide en 2,2'-azobis(isobutyronitril) (AIBN) kunnen voor deze trap worden uitgevoerd. Hieronder verdient benzoylperoxide de voorkeur.

- 5 De reactie kan plaatsvinden over een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter zal het in het algemeen geschikt zijn om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 100°C uit te voeren. De tijd die nodig is
- 10 voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zal een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 24 uur in het algemeen voldoende zijn.

15

(Trap D2)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XXII) bereid door een ethervormingreactie van de verbinding met formule (XX) met een verbinding met de formule (XXI) die commercieel verkrijgbaar is.

- 20 De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft of op de hierbij betrokken reagentia en dat het althans enigszins de reagentia kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether,
- 25 diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamine; nitrillen, zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril; sulfoxiden zoals bijvoorbeeld dimethylsulfoxide en sulfolaan of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieronder
- 30 verdient N,N-dimethylformamide of tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie wordt bij aanwezigheid van een base uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde restrictie ten aanzien van de aard van de toegepaste base, en elke base die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt, kan eveneens hier worden toegepast.

Voorbeelden van dergelijke basen omvatten alkalimetaalhydroxiden, zoals bijvoorbeeld lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalhydriden zoals bijvoorbeeld lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalalkoxiden zoals natriummethoxide, natriumethoxide en kalium-tert-butoxide; alkalimetaalamiden
 5 zoals bijvoorbeeld lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, lithiumdiisopropylamide, kaliumdiisopropylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium bis(trimethylsilyl)amide. Hieronder verdient natriumhydride de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de
 10 nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zou van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 20°C tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele
 15 factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, zou een periode van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 48 uur gewoonlijk voldoende zijn.

20 (Trap D3)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XXIII) door cyclisering bereid (Dieckmann Condensatie) van de verbinding met de formule (XXII).
 De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te
 25 passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het althans enigszins de reagentia kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; alcoholen, zoals methanol, ethanol, propanol, 2-
 30 propanol en butanol; of gemengde oplosmiddelen hiervan. Hieronder verdient toluen de voorkeur.

De reactie wordt bij aanwezigheid van een base uitgevoerd. Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de toegepaste base en elke base die

gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: een alkalimetaal zoals lithium en natrium; alkalimetaalhydriden zoals lithiumhydride, natriumhydride en kaliumhydride; alkalimetaalamiden zoals bijvoorbeeld lithiumamide, natriumamide, kaliumamide, 5 lithiumdiisopropylamide, kaliumdiisopropylamide, natriumdiisopropylamide, lithium-bis(trimethylsilyl)amide en kalium bis(trimethylsilyl)amide. Hieronder verdient natrium de voorkeur.

De reactie kan worden uitgevoerd binnen een ruim gebied van temperaturen en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. Geprefereerde 10 reactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, in het algemeen is het geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 0°C tot ongeveer 150°C uit te voeren. De tijd die nodig is kan eveneens binnen ruime grenzen variëren afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste 15 oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn, wordt uitgevoerd, zal een periode van ongeveer 30 minuten tot ongeveer 24 uur gewoonlijk voldoende zijn.

(Trap D4)

20 In deze trap wordt de verbinding met de formule (XVIIIb) bereid door decarboxylering van de verbinding met formule (XXIII).

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur bij aanwezigheid van een oplosmiddel uitgevoerd. Er is geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de 25 reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het althans enigszins de reagentia kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamine; alcoholen zoals methanol, ethanol, propanol, 2- 30 propanol, ethyleenglycol en butanol; nitrillen, zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril; sulfoxiden, zoals bijvoorbeeld dimethylsulfoxide en sulfolaan; water; of mengsels van deze oplosmiddelen. Hieronder verdient ethanol de voorkeur.

De reactie kan bij aanwezigheid van een base worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van de base die toegepast zijn en elke base die een reactie van dit type gewoonlijk wordt toegepast kan eveneens in dit geval worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke basen omvatten: alkalimetaalhydroxiden
5 zoals bijvoorbeeld lithiumhydroxide, natriumhydroxide en kaliumhydroxide; alkalimetaalcarbonaten, zoals bijvoorbeeld lithiumcarbonaat, natriumcarbonaat en kaliumcarbonaat. Hieronder verdient natriumhydroxide de voorkeur.

De reactie kan bij aanwezigheid van een zuur worden uitgevoerd. Er is eveneens geen bepaalde beperking ten aanzien van de toegepaste zuren en elk zuur dat
10 gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden toegepast. Voorbeelden van dergelijke zuren omvatten: carbonzuur zoals azijnzuur of propionzuur; zuren zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur of broomwaterstofzuur. Hieronder verdient chloorwaterstof de voorkeur.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de
15 nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De geprefereerde reactietemperatuur zou van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter is het in het algemeen geschikt om de reactie bij een temperatuur van ongeveer 20°C tot ongeveer 120°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met
20 name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie onder de geprefereerde omstandigheden die hierboven beschreven zijn uitgevoerd wordt, zal een periode van ongeveer 60 minuten tot ongeveer 48 uur in het algemeen voldoende zijn.

25 (Trap D5)

In deze trap wordt de verbinding met formule (Xa-2) bereid door reductie van de verbinding met formule (XVIIIb). De reactie kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap C3 van methode C worden uitgevoerd.

30 (Trap D6)

In deze trap de verbinding met formule (Xb-2) wordt bereid door halogenering van de verbinding met de formule (Xa-2). De reactie kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap C4 van methode C worden uitgevoerd. Indien

de verbinding met formule (Xb-2) hydroxylgroepen heeft, zou de reactie voor het introduceren van de hydroxy-beschermende groep beschreven methode D in een geschikte stap worden toegepast.

5 (Trap D7)

In deze trap worden verbindingen met formule (XXVI) bereid door een ethervormingsreactie van de verbinding met formule (XXIV) met de verbinding met formule (XXV) die in de handel verkrijgbaar is. De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap D2 van methode D.

10

(Trap D8)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XXVII) bereid door hydrolyse met formule (XXIV). De reactie kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A4 van methode A worden uitgevoerd.

15

(Trap D9)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XVIIIb) bereid door cyclisering (D9-a) van de verbinding met formule (XXVII) of door vorming van een zuur halogenide (D9-b) gevolgd door Friedel Crafts reactie (D9-c) van de verbinding met formule (XXVII). De reactie kan worden uitgevoerd onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap C2 van methode C.

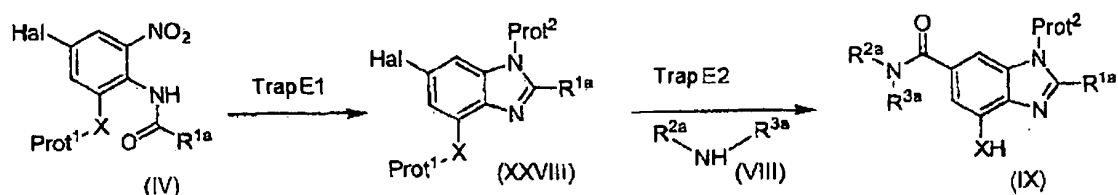
20

Methode E

Deze illustreert de bereiding van formules met de formule (IX)

25

Reactieschema E



(Trap E1)

In deze trap wordt de verbinding met formule (XXVIII) bereid door de reductie en cyclisering (E1-a) van de verbinding met formule (IV) die bereid kan zijn door trap A1 van methode A, gevolgd door de bescherming van het stikstofatoom (E1-b). De reductie en cyclisering (E1-a) kan onder dezelfde omstandigheden worden uitgevoerd als beschreven in trap A3 van methode A en de bescherming van het stikstofatoom kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A5 van methode A worden uitgevoerd.

10 (Trap E2)

In deze trap wordt de verbinding met formule (IX) bereid door de amidering van de formule met formule (XXVIII) met de verbinding van formule (VIII) onder de koolmonoxide onder een koolmonoxideatmosfeer, gevolgd door de verwijdering van de beschermende groep van de beschermende groep 1 (Prot¹). De verwijdering van de beschermende groep van beschermende groep (Prot¹) kan onder dezelfde omstandigheden als beschreven in trap A5 van methode A worden uitgevoerd.

De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een oplosmiddel. Er is geen bepaalde beperking ten aanzien van de aard van het toe te passen oplosmiddel, vooropgesteld dat het geen nadelig effect heeft op de reactie danwel op de hierbij betrokken reagentia en dat het de reagentia althans enigszins kan oplossen. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers zoals bijvoorbeeld diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuraan en dioxaan; aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, toluen en nitrobenzeen; amiden zoals bijvoorbeeld formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en hexamethylfosforzuurtriamide; nitrillen, zoals bijvoorbeeld acetonitril en benzonitril; en ketonen zoals bijvoorbeeld aceton en diethylketon. Onder deze oplosmiddelen verdient tetrahydrofuraan de voorkeur.

De reactie wordt uitgevoerd bij aanwezigheid van een palladiumkatalysator. Er is geen bepaalde restrictie ten aanzien van de aard van de toe te passen palladiumkatalysator en elke palladiumkatalysator die gewoonlijk in reacties van dit type wordt gebruikt kan eveneens hier worden gebruikt. Voorbeelden van dergelijke palladiumkatalysatoren omvatten: palladiummetaal, palladium-koolstof, palladium-(II)-acetaat, tris(dibenzylidenacetone)dipalladiumchloroform, [1,2-bis(difenylfosfino)ethaan]palladiumdi-

chloride, bis(tri-o-toluyfosfine)palladiumdichloride, bis(trifenylfosfine)palladiumdichloride, tetrakis(trifenylfosfine)palladium, dichloor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]-palladium, of een katalysator die geproduceerd is in oplossing door toevoeging van een ligand aan de reactieoplossing hiervan. Het aan de reactieoplossing toegevoerde ligand
 5 kan een fosforzuurligand zijn zoals bijvoorbeeld 1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen, bis(2-(difenylfosfinofenyl)ether, 2,2'-bis(difenylfosfino)- 1,1'-binafthol, 1,3-bis(difenylfosfino)propaan, 1,4-bis(difenylfosfino)butaan, tri-o-toluyfosfine, trifenylfosfine, 2-difenylfosfino-2'-methoxy-1,1'-binafthyl of 2,2-bis(difenylfosfino)-1,1'-binafthyl. De bovenstaande palladiumkatalysator is bij voorkeur
 10 tetrakis(trifenylfosfine)palladium.

De reactie kan binnen een ruim gebied van temperaturen plaatsvinden en de nauwkeurige reactietemperatuur is niet kritisch voor de uitvinding. De voorkeursreactietemperatuur zal van factoren afhangen zoals de aard van het oplosmiddel en de uitgangsmaterialen. Echter, is het in het algemeen geschikt de
 15 reactie bij een temperatuur van ongeveer 20°C tot ongeveer 120°C uit te voeren. De tijd die nodig is voor de reactie kan ook binnen ruime grenzen variëren, afhankelijk van vele factoren, met name de reactietemperatuur en de aard van de uitgangsmaterialen en het toegepaste oplosmiddel. Echter, vooropgesteld dat de reactie wordt uitgevoerd onder de geprefereerde omstandigheden hierboven beschreven, zal een periode van
 20 ongeveer 60 minuten tot ongeveer 72 uur in het algemeen voldoende zijn.

De verbindingen met de formule (I) en de tussenproducten in bovenvermelde bereidingsmethode kunnen worden geïsoleerd en onder toepassing van conventionele procedures zoals distillatie, herkristallisatie of chromatografische zuivering geïsoleerd worden.

25 Verbindingen van de onderhavige uitvinding die bestemd zijn voor farmaceutische toepassingen kunnen worden toegediend als kristallijnen danwel als amorfe producten. Ze kunnen bijvoorbeeld worden verkregen als vaste pluggen, poeders, of films door toepassing van methodes zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of drogen onder verdamping. Microgolven of radiogolven voor
 30 het drogen kunnen voor dit doel worden toegepast.

Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese van een geschikt optisch zuivere precursor of

bescherming van het racemaat (of het racemaat van een zout of van een derivaat) gebruikmakend van bijvoorbeeld chirale hoge-drukvlloeistofchromatografie (HPLC).

Op een andere wijze kan een methode van optische resolutie van een acemaat (of een racemische precursor) op geschikte wijze worden geselecteerd uit conventionele procedures zoals bijvoorbeeld preferentiële kristallisatie of scheiding van diastereomere zouten tussen een basische groep van de verbinding met de formule (I) en een geschikt optisch actief zuur zoals wijnsteenzuur.

Zij kunnen alleen of in combinatie met een of meer andere verbindingen volgens de uitvinding of in combinatie met een of andere geneesmiddelen (of elke combinatie hiervan) worden toegediend. In het algemeen worden zij toegediend als een farmaceutische samenstelling of formulering, tezamen met een of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers of excipiënten. De term 'drager' of 'excipiënt' wordt in de beschrijving gebruikt om elk ingrediënt te beschrijven, anders dan een of meer verbindingen volgens de uitvinding. De keuze van de drager of excipiënt zal in grote mate afhangen van factoren zoals de wijze van toediening, het effect van de excipiënt op de oplosbaarheid en stabiliteit en de aard van de doseringsvorm.

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

Orale toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen oraal worden toegediend. Orale toediening kan slikken omvatten, zodanig dat de verbinding het maagdarmkanaal bereikt of via de mond danwel kan sublinguale toediening worden toegepast, waardoor de verbinding de bloedcirculatie rechtstreeks vanuit de mond bereikt.

Formuleringen die geschikt zijn voor orale toediening omvatten vaste formuleringen zoals bijvoorbeeld tabletten, capsules, die deeltjes bevatten, vloeistoffen of poeders, zuigtabletten, waaronder de met vloeistof gevulde, kauwtabletten, multi en nanodeeltjes, gels, vaste oplossingen, liposomen, films (waaronder aan slijmvlies hechtende films), pareltjes, sprays en vloeibare formuleringen.

Vloeibare formuleringen omvatten bijvoorbeeld suspensies, oplossingen, siropen en elixirs. Deze formuleringen kunnen worden toegepast als vulmiddelen in zachte of harde capsules en omvatten gewoonlijk een drager, bijvoorbeeld waterethanol, propyleenglycol, methylcellulose, of een geschikte olie en een of meer emulgeermiddelen en/of suspendeermiddelen. Vloeibare formuleringen kunnen eveneens worden bereid door de reconstitutie van een vaste stof, bijvoorbeeld vanuit een zakje.

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

Voor tablet doseringsvormen, afhankelijk van de dosering, kan het geneesmiddel tot ongeveer 1 gew.% tot 80 gew.% van de doseringsvormen uitmaken, meer gebruikelijk van ongeveer 5 gew.% tot ongeveer 60 gew.% van de doseringsvorm. Naast het geneesmiddel bevatten tabletten in het algemeen een desintegreermiddel. Voorbeelden van desintegreermiddelen omvatten natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose natrium, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijne cellulose, kleinalkyl-gesubstitueerde hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegelatineerd zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen omvat het desintegreermiddel van ongeveer 1 gew.% tot ongeveer 25 gew.%, bij voorkeur van ongeveer 5 gew.% tot ongeveer 20 gew.% van de doseringsvorm.

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

Tabletten kunnen eveneens eventueel oppervlakte-actieve middelen zoals natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80 en glijmiddelen zoals siliciumdioxide en talk bevatten. Wanneer deze aanwezig zijn kunnen op de oppervlakte-actieve middelen van

ongeveer 0,2 gew.% tot ongeveer 5 gew.% van de tablet uitmaken en glijmiddelen kunnen ongeveer 0,2 tot ongeveer 1 gew.% van de tablet uitmaken.

Tabletten bevatten in het algemeen tevens glijmiddelen, zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearylumaraat en mengsels van
 5 magnesiumstearaat en natriumlaurylsulfaat. Lubrificeermiddelen maken in het algemeen ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.%, bij voorkeur van ongeveer 0,5 gew.% tot ongeveer 3 gew.% van de tablet uit.

Ander mogelijke ingrediënten omvatten antioxidantia, kleurstoffen, smaakstoffen, conserveermiddelen en middelen ter maskering van de smaak.

10 Representatieve tabletten bevatten ten hoogste ongeveer 80% van het geneesmiddel van ongeveer 10 gew.% tot ongeveer 90 gew.% van een bindmiddel, van ongeveer 0 gew.% tot ongeveer 85 gew.% van een verdunningsmiddel van ongeveer 2 gew.% tot ongeveer 10 gew.% van een desintegreermiddel, en van ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.% van een glijmiddel.

15 Tablettenmengsels kunnen rechtstreeks worden geperst of door middel van een cilinder tot tabletten worden gevormd. Tablettenmengsels of porties van mengsels kunnen op een andere wijze langs de natte weg, de droge weg of na smelten gegranuleerd worden, onder smelten gelegeerd worden of voor het tabletteren geëxtrudeerd worden. De uiteindelijke formulering kan een of meer lagen omvatten en
 20 kan al dan niet bekleed zijn; deze kan tevens ingekapseld worden.

De formulering van tabletten wordt in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman en L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X) besproken.

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

Geschikte gemodificeerde afgifteformuleringen voor de doelstellingen van de onderhavige uitvinding zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 6.106.864.
 30 Details van andere geschikte afgiftetechnologieën zoals hoge energiedispersies en/of hoge energiedispersies en osmotische en beklede deeltjes kunnen in Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001), worden gevonden. De

toepassing van kauwgum om gecontroleerde afgifte te bewerkstelligen is in WO 00/35298 beschreven.

Parenterale toediening

5 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen rechtstreeks in de bloedcirculatie in een spier of in een inwendig orgaan worden toegediend. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten intraveneuze, intraarteriele, intraperitoneale, intrathecale, intraventriculaire, intrauretaal, intrasternale, intracraniale, intramusculaire en subcutane toediening. Geschikte apparaten voor parenterale
10 toediening omvatten naald(waaronder micronaald)injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale toedieningen zijn gebruikelijk waterige oplossingen die excipiënten kunnen bevatten zoals bijvoorbeeld zouten, koolhydraten en buffers (bij voorkeur tot een pH van ongeveer 3 tot ongeveer 9) maar voor sommige toepassingen zijn zij meer
15 geschikt geformuleerd als een steriele niet-waterige oplossing of in gedroogde vorm voor het gebruik tezamen met een geschikte drager zoals bijvoorbeeld steriel, pyrogeen-vrij water.

De bereiding van een parenterale formulering onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door lyofilisatie, kan gemakkelijk worden uitgevoerd, gebruikmakend van
20 standaard farmaceutische technieken die de deskundige bekend zijn.

De oplosbaarheid van verbindingen met formule 1, die gebruikt zijn voor de bereiding van parenterale oplossingen, kan verhoogd worden door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken zoals bijvoorbeeld het opnemen van de oplosbaarheid bevorderende middelen.

25 Formuleringen voor parenterale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en voor een gemodificeerde afgifte. Formuleringen voor een gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden geformuleerd als een vaste, halfvaste of thixotrope vloeistof voor
30 toediening als een geïmplanterd depot dat een gemodificeerde afgifte van de actieve verbinding verschaft. Voorbeelden van dergelijke formuleringen omvatten met geneesmiddel beklede stents en PGLA microsferen.

Topische toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen eveneens topisch aan de huid of het slijmvlies worden toegediend, dat wil zeggen dermaal of transdermaal. Gebruikelijke formuleringen voor dit doel omvatten gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, vernevelingen, dressings, schuimsoorten, films, huidpatches, wafeltjes, implantaten, sponsjes, vezels, bandages en microemulsies. Liposomen kunnen eveneens worden toegepast. Gebruikelijke dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibare petrolaten, wit petrolatum, glycerol, polyethyleenglycol en propyleenglycol. De penetratie bevorderende middelen kunnen worden opgenomen - zie bijvoorbeeld J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 door Finnin en Morgan (Oktober 1999).

Andere middelen voor topische toediening omvatten afgifte door elektroporatie, ionoforese, fonoforese, sonoforese en micronaald of naaldvrije (bijvoorbeeld Powderject™, Bioject™, etc.) injectie.

Formuleringen voor topische toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten een vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

Geïnhaleerde/intrasale toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen intrasale of door middel van inhalatie gewoonlijk in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen of als mengsel bijvoorbeeld in de vorm van een droog mengsel met lactose danwel een gemengde componentdeeltje, bijvoorbeeld gemengd met fosfolipiden, zoals bijvoorbeeld fosfatidylcholine) vanuit een droog poederinhalator of in de vorm van een aerosolspray vanuit een onder druk staande houder, pomp, sproeier, vernevelaar (bijvoorbeeld een vernevelaar onder toepassing van elektrohydrodynamica ter productie van een fijne nevel) of een vernevelaar, met of zonder de toepassing van een geschikt drijfgas zoals bijvoorbeeld 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan worden toegediend. Voor intrasale toepassing kan het poeder een bioadhesiemiddel, bijvoorbeeld chitosaan of cyclodextrine bevatten.

De onder druk staande houder, pomp, spray, vernevelaar of spray bevat een oplossing of suspensie van een of meer verbindingen volgens de uitvinding die

bijvoorbeeld ethanol, waterig ethanol of een geschikt alternatief middel voor het dispergeren, het in oplossing brengen of de vertraagde afgifte van het actieve middel, een of meer drijfgassen als oplosmiddel en eventueel een oppervlakteactief middel zoals sorbitaantriolaat, oliezuur of een oligomelkzuur omvat.

- 5 Voorafgaande aan het gebruik in een droog poeder of suspensieformulering wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een afmeting die geschikt is voor afgifte door inhalatie (gewoonlijk minder dan 5 micron). Dit kan tot stand worden gebracht door elke geschikte verdelingsmethode zoals het vermalen met behulp van een spirale jet, het vermalen met behulp van een gefluïdiseerd bedjet, superkritische
10 vloeistofprocessing ter vorming van nanodeeltjes, hogedrukhomogenisatie, of sproeidrogen.

Capsules (bijvoorbeeld vervaardigd uit gelatine of HPMC), doordrukverpakkingen en patronen voor gebruik in een inhalator of insuflator kunnen zodanig worden geformuleerd dat zij een poedermix van de verbinding volgens de
15 uitvinding, een geschikte poederbasis zoals lactose of zetmeel, en een de prestatie-modificeermiddel zoals l-leucine, mannitol of magnesiumstearaat bevat. De lactose kan watervrij zijn of in de vorm van het monohydraat zijn, bij voorkeur laatstgenoemde vormen. Andere geschikte excipiënten omvatten dextraan, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.

- 20 Een geschikte oplossingformulering voor gebruik in een vernevelaar gebruik makend van elektrohydrodynamica, ter productie van een fijne nevel kan van ongeveer 1 μm tot ongeveer 20 mg van de verbinding volgens de uitvinding bevatten per applicatie en het applicatieformule kan variëren van ongeveer 1 μm tot ongeveer 100 μm . Een representatieve formulering kan een verbinding met formule (I),
25 propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Alternatieve oplosmiddelen die gebruikt kunnen worden in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte smaakstoffen zoals menthol en levomenthol, of zoetmiddelen zoals saccharine of saccharinenatrium, kunnen aan deze formuleringen van de uitvinding
30 worden toegevoegd welke bestemd zijn voor inhalatie of intranasale toepassing. Formuleringen voor inhalatie ofwel intranasale toediening kunnen worden geformuleerd voor een onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte, gebruikmakend van bijvoorbeeld poly(DL-melk-coglycoliczuur) (PGLA). Gemodificeerde

afgifteformuleringen omvatten een vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van een droog poeder inhalaters en aerosols, wordt de doseereenheid bepaald door middel van een ventiel dat een afgestemde hoeveelheid afgeeft. Eenheden
5 volgens onderhavige uitvinding worden gewoonlijk zodanig gekozen dat een afgestemde dosis of “puff” toegediend wordt die voor ongeveer 1 tot ongeveer 100 μg van de verbinding met formule (I) bevat. De algemene dagelijkse dosering zal gewoonlijk binnen het gebied van ongeveer 50 μm tot ongeveer 20 mg vallen die in een enkele dosis of meer gebruikelijk als verdeelde doseringen en door de dag kunnen worden
10 toegediend.

Rectale/intravaginale toediening

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium of enema worden toegediend. Cacaoboter is een
15 traditionele basis voor zetabletten, maar verschillende alternatieven kunnen zonodig worden toegepast.

Formuleringen voor de rectale/vaginale toediening kunnen voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte worden geformuleerd. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten een vertraagde, duurzame, gepulseerde, gecontroleerde,
20 doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

Andere technologieën

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen gecombineerd worden met oplosbare macromoleculaire entiteiten zoals bijvoorbeeld cyclodextrine en geschikte
25 derivaten hiervan of polyethyleenglycol bevattende polymeren, teneinde hun oplosbaarheid, oplosnelheid, smaakmaskerende, biobeschikbaarheid en/of stabiliteit voor gebruik in een of meer van de bovenvermelde wijze van toediening te verbeteren.

Geneesmiddel-cyclodextrinecomplexen blijken bijvoorbeeld in het algemeen toepasbaar te zijn voor de meeste doseringsvormen en toedieningswijzen. Zowel
30 inclusie en niet-inclusiecomplexen kunnen worden toegepast. Als alternatief voor een rechtstreekse complexering met het geneesmiddel kan het cyclodextrine als een hulpadditief worden toegepast, dat wil zeggen als drager, verdunningsmiddel of oplosmakend middel. Meest frequent gebruikt voor deze doeleinden zijn alfa-, beta- en

gamma-cyclodextrinen, voorbeelden daarvan zijn in WO 91 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148 te vinden.

Samengestelde kit

- 5 Voor zover het wenselijk is om een combinatie van additieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld met het doel een bepaalde ziekte of toestand te behandelen, valt het binnen de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische samenstellingen, waarvan ten minste een een verbinding volgens de uitvinding bevat, met voordeel gecombineerd kunnen worden in de vorm van een kit
10 die geschikt is voor de medetoediening van de samenstellingen.

- Dus omvat de kit volgens de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische samenstellingen waarvan ten minste een volgens de uitvinding omvat en verder middelen voor het gescheiden houden van voornoemde samenstellingen, zoals bijvoorbeeld een houder, een verdeelde fles of een verdeelde folieverpakking.
15 Een voorbeeld van een dergelijke kit is de vertrouwde doordrukverpakking die gebruikt wordt voor de verpakking van tabletten, capsules en dergelijke.

- De kit volgens de uitvinding is bijzonder geschikt voor het toedienen van verschillende doseringsvormen, bijvoorbeeld de orale en parenterale toediening, voor het toedienen van de gescheiden samenstellingen bij verscheidende doseringsintervallen of voor het titreren van de afzonderlijke samenstellingen tegen
20 elkaar. Om het trouw innemen te bevorderen, omvat de kit gebruikelijke aanwijzingen voor de toediening en kan voorzien zijn van een zogenoemd geheugenhulpmiddel.

Dosering

- 25 Voor toediening aan humane patiënten is de totale dagelijkse dosering van de verbindingen volgens de uitvinding gewoonlijk binnen het gebied van ongeveer 0,5 mg tot ongeveer 300 mg, afhankelijk vanzelfsprekend van de wijze van toediening, bij voorkeur binnen het gebied van 1 mg tot ongeveer 100 mg en nog meer bij voorkeur binnen het gebied van ongeveer 1 mg tot ongeveer 20 mg. Bijvoorbeeld kan orale
30 toediening een totale dagelijkse dosering vereisen van ongeveer 1 mg tot ongeveer 20 mg, terwijl een intraveneuze dosering slechts ongeveer 0,5 tot ongeveer 10 mg kan vereisen. De totale dagelijkse dosering kan in een enkele of in verdeelde doseringen worden toegediend.

Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde patiënt met een gewicht van ongeveer 65 kg tot ongeveer 70 kg. De arts zal gemakkelijk in staat zijn om doseringen te bepalen voor patiënten waarvan het gewicht buiten dit gebied valt zoals bijvoorbeeld jonge kinderen en oudere mensen.

5

Combinaties

Zoals hierboven besproken vertoont een verbinding volgens de uitvinding een zure pompremmende activiteit. Een zure pompantagonist van de onderhavige uitvinding kan nuttig worden gecombineerd met andere farmacologische actieve verbindingen of met twee of meer andere farmacologisch actieve verbindingen, in het bijzonder bij de behandeling van maag/slokdarmrefluxziekte. Bijvoorbeeld een zure pompantagonist in het bijzonder een verbinding met formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan zoals hierboven gedefinieerd kan simultaan achter elkaar of afzonderlijk, in combinatie met een of meer middelen worden toegediend, die gekozen zijn uit:

15

- (i) histamine H₂ receptorantagonisten, bijvoorbeeld ranitidine, lafutidine, nizatidine, cimetidine, famotidine en roxatidine;
- (ii) proton pompinhibitoren, bijvoorbeeld omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole en lansoprazole;
- (iii) orale antizuurmengsels, bijvoorbeeld Maalox®, Aludrox® en Gaviscon®;
- (iv) middelen ter bescherming van slijmvlies, bijvoorbeeld polaprezink, ecabet natrium, rebamipide, teprenone, cetraxaat, sucralfaat, chlorofylline-koper en plaunotol;
- (v) antimaagzuurmiddelen, bijvoorbeeld antigastrine vaccin, itriglumide en Z-360;
- (vi) 5-HT₃ antagonisten, bijvoorbeeld dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapine, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron en indisetron;
- (vii) 5-HT₄ antagonisten, bijvoorbeeld tegaserod, mosapride, cinitapride en oxtripaan;
- (viii) laxermiddelen, bijvoorbeeld Trifyba®, Fybogel®, Konsyl®, Isogel®, Regulan®, Celevac® en Normacol®;

20

25

30

- (ix) GABA_B agonisten, bijvoorbeeld baclofen en AZD-3355;
- (x) GABA_B antagonisten, bijvoorbeeld GAS-360 en SGS-742;
- (xi) calciumkanaalblokkers, bijvoorbeeld aranidipine, lacidipine, falodipine, azelnidipine, clinidipine, lomerizine, diltiazem, gallopamil, efonidipine, nisoldipine, amlodipine, lercanidipine, bevantolol;
- (xii) dopamine-antagonisten, bijvoorbeeld metoclopramide, domperidon en levosulpiride;
- (xiii) Tachykinine (NK) antagonisten, in het bijzonder NK-3, NK-2 en NK-1 antagonisten, bijvoorbeeld nepadutant, saredutant, talnetant, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluormethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylfenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthridine-6-13-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-triazool-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant en 3-[[2-methoxy-5-(trifluormethoxy)fenyl]-methylamino]-2-fenyl-piperidine (2S,3S);
- (xiv) *Helicobacter pylori* infectiemiddelen, bijvoorbeeld clarithromycin, roxithromycin, rokitamycin, flurithromycin, telithromycin, amoxicilline, ampicilline, temocilline, bacampicilline, aspoxicilline, sultamicilline, piperacilline, lenampicilline, tetracycline, metronidazole, bithmuthcitraat en bithmuthsubsalicylaat;
- (xv) stikstofoxidesynthaseinhibitoren, bijvoorbeeld GW-274150, tilarginine, P54, guanidioethyldisulfide en nitroflurbiprofen;
- (xvi) vanilloïde receptor 1 angonisten, bijvoorbeeld AMG-517 en GW-705498;
- (xvii) muscarinine receptorantagonisten, bijvoorbeeld trospium, solifenacine, tolterodine, tiotropium, cimetropium, oxitropium, ipratropium, tiqizium, dalifenacine en imidafenacine;
- (xviii) calmodulineantagonisten, bijvoorbeeld squalamine en DY-9760;
- (xix) kaliumkanaalagonisten, bijvoorbeeld pinacidile, tilisolol, nicorandil, NS-8 en retigabine;
- (xx) beta-1-agonisten, bijvoorbeeld dobutamine, denopamine, xamoterol, denopamine, docarpamine en xamoterol;
- (xxi) beta-2 agonisten, bijvoorbeeld salbutamol; terbutaline, arformoterol, meluadrine, mabuterol, ritodrine, fenoterol, clenbuterol, formoterol,

- procaterol, tulobuterol, pirbuterol, bambuterol, tulobuterol, dopexamine en levosalbutamol;
- (xxii) beta-agonisten, bijvoorbeeld isoproterenol en terbutaline;
- (xxiii) alfa-2-agonisten, bijvoorbeeld clonidine, medetomidine, lofexidine, moxonidine, tizanidine, guanfacine, uanabenz, talipexole en dexmedetomidine;
- (xxiv) endtheline-A-antagonisten, bijvoorbeeld bonsetan, atrasentan, ambrisentan, clazosentan, sitaxsentan, fandosentan en darusentan;
- (xxv) opioïde μ agonisten, bijvoorbeeld morfine, fentanyl en loperamide;
- (xxvi) opioïde μ antagonisten, bijvoorbeeld naloxone, buprenorfine en alvimopan;
- (xxvii) motiline agonisten, bijvoorbeeld erythromycine, mitemcinal, SLV-305 en atilmotine;
- (xxviii) ghreline agonisten, bijvoorbeeld capromoreline en TZP-101;
- (xxix) AchE afgifte stimulerende middelen, bijvoorbeeld Z-338 en KW-5092;
- (xxx) CCK-B antagonisten, bijvoorbeeld itriglumide, YF-476 en S-0509;
- (xxxi) glucagonantagonisten, bijvoorbeeld NN-2501 en A-770077;
- (xxxii) piperacilline, lenampicilline, tetracycline, metronidazool, bithmuthcitraat en bithmuthsubsalicylaat;
- (xxxiii) Glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1) antagonisten, bijvoorbeeld PNU-126814;
- (xxxiv) kleine geleiding, calcium-geactiveerde kaliumkanaal 3 (SK-3) antagonisten, bijvoorbeeld apamine, dequalinium, atracurium, pancuronium en tubocurarine;
- (xxxv) mGluR5 antagonisten, bijvoorbeeld ADX-10059 en AFQ-056;
- (xxxvi) 5-HT₃ agonisten, bijvoorbeeld (S)-3,4-DCPG en mGluR8-A.

Methode voor de beoordeling van biologische activiteiten:

De zurepompremmende activiteiten en andere biologische activiteiten van de verbindingen volgens de uitvinding werden door de volgende procedures bepaald.

- Symbolen hebben hun gebruikelijke betekenissen in de beschrijving: ml (milliliter), μ L (microliter(s)), Kg (kilogram), g (gram), mg (milligram), μ g (microgram), pmol (picomol), mmol (millimol), M (molaire massa (m^3/mol)), mm (millimolaire massa), μ M (micromolaire massa), atm (standaard atmosferische druk), r.p.m. (omwentelingen per

minuut), quant. (kwantitatief opbrengst), nm (nanometer(s)), min (minuten)), Cat# (catalogusnummer).

Prepareren van maagblaasjes uitgaande van verse varkensmagen

- 5 De varkensmaagblaasjes voor varkensmaag H^+/K^+ -ATPase inhibitietests werden geprepareerd, uitgaande van een slijmvliesmembraan in verse varkensmagen door middel van homogeniseren met een goed opgezette polytetrafluorethyleen-teflonhomogenisator in 0,25 m sucrose bij 4°C. De ongezuiverde pellet werd door middel van centrifugeren bij 20.000 g gedurende 30 minuten verwijderd. De
10 supernatant werd bij 10.000 g gedurende 30 minuten gecentrifugeerd. De verkregen pallet werd opnieuw gesuspenderd in 0,25 m sucrose, en werd vervolgens onderworpen aan een dichtheidsgradientcentrifugatie bij 132.000 g gedurende 90 minuten. De maagblaasjes werden verzameld vanuit het grensvlak op 0,25 m sucroselaag die 7% FicollTM PM400(Amersham Biosciences) bevatten. Deze procedure
15 werd in een koude kamer uitgevoerd.

Ion-lekkende varkensmaag H^+/K^+ -ATPase inhibitie

Ion-lekkende varkensmaag H^+/K^+ -ATPase inhibitie werd gemeten volgens de in Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236 beschreven gemodificeerde methode.

- 20 De geïsoleerde blaasjes werden gelyofiliseerd en vervolgens in een diepvriezer tot het gebruik opgeslagen. Voor de enzymtest werden gelyofiliseerde blaasjes gereconstitueerd met 3 mmol magnesiumsulfaat dat 40 mmol bis-tris bevatte (pH 6,4 bij 37°C).

- Een enzymatische reactie werd uitgevoerd door incuberen van 5 mmol KCl, 3
25 mmol Na_2ATP , 3 mmol magnesiumsulfaat en 1,0 μg gereconstitueerde blaasjes gedurende 30 minuten bij 37°C in een eindvolume van 60 μl reactiemengsel (40 mmol bis-tris, pH 6,4) met of zonder de testverbinding. De enzymatische reactie werd beëindigd door toevoeging van 10%’s natriumdodecylsulfaat (SDS). Vrijgemaakt anorganisch fosfaat uit ATP werd gedetecteerd door incubatie met een mengsel van 1
30 deel van 35 mmol ammoniummolybdaattetrahydraat in 15 mmol zincacetaathydraat en 4 delen 10%’s ascorbinezuur pH 5,0), hetgeen resulteerde in fosformolybdaad met een optische dichtheid van 750 nmol.

Ion-dichte varkensmaag H^+/K^+ -ATPase inhibitie

Ion-dichte varkensmaag H^+/K^+ -ATPase inhibitie werd gemeten volgens de in Biochemical Pharmacology, 1988, 37, 2231-2236 beschreven gemodificeerde methode.

De geïsoleerde blaasjes werden in een diepvriezer tot gebruik opgeslagen. Voor een enzymtest werden blaasjes verdund met 3 mmol magnesiumsulfaat dat 5 mmol tris (pH 7,4 bij 37°C) bevatte.

De enzymatische reactie werd uitgevoerd door het incuberen van 150 mmol KCl, 3 mmol Na_2ATP , 3 mmol magnesiumsulfaat, 15 μ mol valinomycine en 3,0 μ g blaasjes gedurende 30 minuten bij 37°C in een eindvolume van 60 μ l van reactiemengsel (5 mmol tris, pH 7,4) met of zonder de testverbinding. De enzymatische reactie werd beëindigd door het toevoegen van 10% SDS. Vrijgemaakt anorganisch fosfaat uit ATP werd gedetecteerd door het incuberen met een mengsel van 1 deel van 35 mmol ammoniummolybdaattetrahydraat in 15 mmol zinkacetaathydraat en 4 delen 10%’s ascorbinezuur (pH 5,0), hetgeen resulteert in fosfomolybdaat met een optische dichtheid bij 750 nmeter. De resultaten van IC_{50} waarden van de inhibitie-activiteit voor de verbindingen van de voorbeelden zijn in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1

Voorbeeldnummer	IC_{50} (μ M)
1	0,19
2	0,086
3	0,098
4	0,058
5	0,032
6	0,030
7	1,1
8	0,61
9	0,13
10	0,14
11	0,12
12	0,23
13	0,13
14	0,22

Voorbeeldnummer	IC ₅₀ (μM)
15	0,21
16	0,068
17	0,099
18	0,13
19	0,24
20	0,071
21	0,082
22	0,57
23	0,11
24	0,37
25	0,16

Hondenier Na⁺/K⁺-ATPase inhibitie

De poedervormige hondenier Na⁺/K⁺-ATPase (sigma) werd gereconstitueerd met 3 mmol magnesiumsulfaat die 40 mmol tris (pH 7,4 bij 37°C) bevatten. De enzymatische reactie werd uitgevoerd door het incuberen van 100 mol NaCl, 2 mmol KCl, 3 mmol Na₂ATP, 3 mmol magnesiumsulfaat en 12 μg enzym gedurende 30 minuten bij 37°C in een eindvolume van 60 μl van het reactiemengsel (40 mmol tris, pH 7,4) met of zonder de testverbinding. De enzymatische reactie werd stopgezet door toevoegen van 10% SDS. Vrijgemaakt anorganisch fosfaat uit ATP werd gedetecteerd door het incuberen met een mengsel van 1 deel van 35 mmol ammoniummolybdaattetrahydraat in 15 mmol zinkacetaathydraat en 4 delen 10% ascorbinezuur (pH 5,0), hetgeen resulteerde in fosfomolybdaat, met een optische dichtheid bij 750 nm.

15 Inhibitie van zuursecretie in de maag-lumen-aan perfusie onderworpen rat

Zure secretie in de maaglumen-aan perfusie onderworpen rat werd gemeten volgens Watanabe et al. [Watanabe K et al., J. Physiol. (Paris) 2000; 94: 111-116].

Mannelijke Sprague-Dawley ratten, 8 weken oud, op vasten gezet gedurende 18 uur voor het experiment met vrij toegang tot water werden met urethaan (1,4 g/kg, i.p.) verdoofd en werden aan tracheotomie onderworpen. Na een abdominale incisie in het midden, werd een tweeledige polyethyleencanula er ingebracht in de voormaag en de

maag werd aan perfusie onderworpen met een zoutoplossing (37°C, pH 5,0) met een snelheid van 1 ml/min. De zure output in het perfusaat werd bepaald met intervallen van 5 minuten door titratie met 0,02 m NaOH tot pH 5,0. Na de bepaling van de basale zuursecretie gedurende 30 minuten werd de zure secretie gestimuleerd door een
 5 continue intraveneuze infuus van pentagastrine (16 µg/kg/h). De testverbindingen werden toegediend door middel van een intraveneuze bolusinjectie of intraduodenale toediening nadat de gestimuleerde zure secretie een plateaufase had bereikt. De zure secretie werd gevolgd na de toediening.

De activiteit werd geëvalueerd inhibitie van totale zuursecretie van 0 uur tot 1,5
 10 of 3,5 uur na toediening danwel de maximale inhibitie na toediening.

Inhibitie van maagzuursecretie in de Heidenhainpouchhond

Mannelijke Beaglehonden met een gewicht van 7 tot 15 kg met Heidenhain pouch [Heidenhain R: Arch Ges Physiol. 1879; 19: 148-167] werden gebruikt. De
 15 dieren liet men herstellen van de chirurgische ingreep gedurende ten minste drie weken voorafgaande aan de experimenten. De dieren werden gehouden op een twaalf uur licht-donkerritme, per dier gehuisvest. Het ontvangen standaardvoeder, een maal daags bij 11 uur am en kraanwater ad libitum, en werden op vasten gezet gedurende de nacht voorafgaande aan het experiment met vrije toegang tot water. Maagzuurmonsters
 20 werden verzameld gedurende het gehele experiment door afvoer onder invloed van de zwaartekracht om de 15 minuten. De zuurgraad in het maagsap werd gemeten door titratie tot het eindpunt van pH 7,0. De zure secretie werd gestimuleerd door een continue intraveneuze infusie van histamine (80 µg/kg/h). Orale of intraveneuze bolustoediening van de testverbindingen werden uitgevoerd 90 minuten na het begin
 25 van de histamine infusie. De zure secretie werd gevolgd na de toediening. De activiteit werd beoordeeld door middel van de maximale inhibitie met betrekking tot de corresponderende controlewaarde.

De verbinding van voorbeeld 2 vertoont een goede remmende activiteit.

30 Humane dofetilide binding

Humane ether a-go-go gerelateerde gen (HERG) getransfecteerde -HEK293S cellen werden bereid en werden binnenshuis gekweekt. Celpasta van HEK-293 cellen die het HERG product exprimeren kunnen gesuspenderd worden in het 10-voudige

volume van 50 mmol trisbuffer ingesteld op pH 7,5 bij 25°C met behulp van 2 M HCl dat 1 mmol magnesiumchloride, 10 mmol K kaliumchloride bevatten. De cellen werden gehomogeniseerd, gebruikmakend van een polytronthomogenisator (bij een maximum vermogen gedurende 20 seconden) en werden gecentrifugeerd bij 48.000 g gedurende 5 20 minuten bij 4°C. De pallet werd opnieuw gesuspenderd, gehomogeniseerd en nog eenmaal op dezelfde wijze gecentrifugeerd. De verkregen supernatant werd afgevoerd en de eindpallet werd opnieuw gesuspenderd (10-voudige volume van 50 mmol tris buffer) en werd gehomogeniseerd op het maximale vermogen gedurende 20 seconden. Het membraanhomogenaat werd in porties verdeeld en bij -80°C tot gebruik 10 opgeslagen. Een portie werd gebruikt voor de bepaling van de proteïneconcentratie gebruikmakend van een proteïne assay rapid kit (wako) en spectra max plaatlezer (Wallac). Het bewerkte mengsel, de stokoplossing en de uitrusting werden altijd op ijs gehouden. Voor verzadigingstests werden de experimenten uitgevoerd in een totaalvolume van 200 µl. Verzadiging werd bepaald door het incuberen van 36 µl [H³]- 15 dofetilide, en 160 µl membraanhomogenaat (20 tot 30 µg proteïne per putje) gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur bij afwezigheid of aanwezigheid van 10 µmol dofetilide op eindconcentraties (4 µl) voor totale of niet-specifieke binding respectievelijk. Alle incubaties werden beëindigd door een snelle vacuümfiltratie op PEI geweekte glasvezelfilterpapieren, gebruikmakend van Skatron celverzamelaar, 20 gevolgd door twee wasbewerkingen met 50 mmol tris buffer (pH 7,4 bij 25°C). Aan de receptor gebonden radioactiviteit werd gekwantificeerd door vloeistofscintillatietelling gebruikmakend van een Packard LS teller.

Voor de competitietest werden verbindingen verdund in polypropyleenplaten met 96 puntjes als 4-punt verdunningen in een semi-log formaat. Alle verdunningen werden 25 uitgevoerd eerst in DMSO en vervolgens werden ze overgedragen in 50 mmol tris buffer (pH 7,4 bij 25°C) dat 1 mmol magnesiumchloride, 10 mmol KCl bevatten, zodat de eind DMSO-concentratie 1% werd. Verbindingen werden in triplo gedoseerd in testplaten (4 µl). Totale binding en niet-specifieke bindingputjes werden geordend in 6 putjes als drager en respectievelijk 10 µm dofetilide op de eindconcentratie. Het 30 radiolichaam werd bereid op 5,6x eindconcentratie en deze oplossing werd aan elk putje toegevoegd (36 µl). De test werd geïnitieerd door toevoeging van YSi polypeptide-L-lysine SPA parels (50 µl, 1 mg/putje) en membranen (110 µl, 20 µg/putje). Incubatie werd voortgezet gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur.

Platen werden geïncubeerd voor nog 3 uur bij kamertemperatuur om de parels te laten zakken. Aan de receptor gebonden radioactiviteit werd gekwantificeerd door telling met behulp van een Wallac MicroBeta plaatteller.

5 Caco-2-permeabiliteit

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

Caco-2 cellen werden gekweekt op filterdragers (Falcon HTS multiputjes insert systeem) gedurende 14 dagen. Kweekmedium werd verwijderd vanuit zowel de apicale als de basolaterale compartimenten en de monolagen werden vooraf geïncubeerd met voorverwarmd 0,3 ml apicale buffer en 1,0 ml basolaterale buffer gedurende een half uur bij 37°C in een schudwaterbad bij 50 cycli/min. De apicale buffer bestond uit Hanks gebalanceerde zoutoplossing, 25 mmol D-glucose monohydraat, 20 mmol 2-morfolinoethaansulfonzuur (MES) biologische buffer, 1,25 mmol calciumchloride en 0,5 mmol magnesiumchloride (pH 6,5). De basolaterale buffer bestond uit Hanks gebalanceerde zoutoplossing, 25 mmol D-glucose monohydraat, 20 mmol 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethaansulfonzuur (HEPES) biologische buffer, 1,25 mmol calciumchloride en 0,5 mmol magnesiumchloride (pH 7,4). Aan het einde van de preïncubatie werd het medium verwijderd en de testverbindingoplossing (10 µm) in buffer werd aan het apicale compartiment toegevoegd. De inserten werden naar putjes overgebracht die verse basolaterale buffer bevatten, om 1 uur. Geneesmiddelconcentratie in de buffer werd gemeten door middel van LC/MS analyse.

Flux snelheid (F, massa/tijd) werd berekend uit de helling van de cumulatieve verschijning van substraat aan de ontvangerzijde en schijnbare permeabiliteitscoëfficiënt (P_{app}) werd berekend uit de volgende vergelijking:

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

waarin SA is het oppervlak voor transport (0,3cm²), VD is het donorvolume (0,3 ml), MD is de totale hoeveelheid geneesmiddel aan de donorzijde op het tijdstip t=0. Alle data vertegenwoordigen het gemiddelde van twee inserten. Monolaagintegriteit werd bepaald door middel van Lucifer Geel transport.

Halfwaardetijd in humane levermicrosomen (HLM)-1

Testverbindingen (1 μ m) werden geïncubeerd met 3,3 mmol magnesiumchloride en 0,78 mg/ml HLM (HL101) in 100 mmol kaliumfosfaatbuffer (pH 7,4) bij 37°C op de plaat met 96 putjes. Het reactiemengsel werd gescheiden in twee groepen, een niet-P450 en een P450 groep. NADPH werd slechts toegevoegd aan het reactiemengsel van de P450 groep. Een portie van monsters van de P450 groep werd verzameld op tijdstippen 0, 10, 30 en 60 minuten waarbij 0 minuten tijdstip aangaf het tijdstip waarop NADPH werd toegevoegd aan het reactiemengsel van de P450-groep. Een portie monsters van de niet-P450 groep werd verzameld op tijdstippen -10 en 65 minuten punt. Verzamelde porties werden geëxtraheerd met acetonitriloplossing die een interne standaard bevatten. De geprecipiteerde proteïne werd gecentrifugeerd (2000 rpm, 15 min). De bindingsconcentratie in de supernatant werd door middel van het LC/MS/MS-systeem gemeten.

De halfwaardetijd werd verkregen door het uitzetten van de natuurlijke logaritme van de piekoppervlakverhouding van verbindingen/interne standaard versus de tijd. De helling van de lijn van de beste grafiek door de punten leverde de snelheid van metabolisme (k). Dit werd omgezet in een halfwaardetijd, gebruikmakend van de volgende vergelijkingen:

$$\text{Half-waarde tijd} = \ln 2 / k$$

20 Halfwaardetijd in humane levermicrosomen (HLM)-2

Testverbindingen (1 μ m) werden geïncubeerd met 1 mmol magnesiumchloride, 1 mmol NADP⁺, 5 mmol isocitroenzuur, 1U/ml isocitroenzuurdehydrogenase en 0,8 mg/ml HLM in 100 mmol kaliumfosfaatbuffer (pH 7,4) bij 37°C op een aantal platen met 384 putjes. Op verscheidene tijdstippen werd een plaat uit de incubator verwijderd en de reactie werd beëindigd met twee incubatievolumina van acetonitril. De bindingsconcentratie in de supernatant werd gemeten door middel van het LC/MS/MS systeem. De intrinsieke clearance waarde werd berekend gebruikmakend van de volgende vergelijkingen:

$$30 \quad Cl_{int} (\text{ul/min/mg proteïne}) = \frac{k \times \text{incubation volume}}{\text{proteïneconcentratie}}$$

waarin k = - helling van ln (concentratie) vs. tijd (min⁻¹)

In vitro geneesmiddel-geneesmiddelinteractieonderzoekingen voor vijf hoofd CYP's (fDDI)

CYP1A2 Testverbindingen (3 μ m) werden vooraf geïncubeerd met een CYP1A2 (Baculosoom lot#21198 Invitrogen, 50 pmol P450/ml) in 100 mmol K⁺fosfaat buffer (pH 7,4) en 10 μ m Vivid blue 1A2 probe (invitrogen) als substraat gedurende 5 minuten bij 30°C. De reactie werd geïnitieerd door het toevoegen van een oplossing van opgewarmd NADPH-regenererend systeem A, bestaande uit 0,50 mmol NADP en 10 mmol magnesiumchloride, 6,2 mmol DL-isocitroenzuur en 0,5 U/ml isocitroenzuur dehydrogenase (ICD). Platen werden gebracht in de plaataflezer bij 30°C en aflezingen werden uitgevoerd om de 1,5 minuten met een 10 seconden schudden tussen de aflezingen gedurende 15 cycli. Golflengten van excitatie/emissie waren 408/465 nm, respectievelijk.

CYP2C9 Testverbindingen (3 μ m) werden vooraf geïncubeerd met recombinant CYP2C9 (Baculosoom lot#20967 invitrogen, 50 pmol P450/ml) in 100 mmol K⁺fosfaat buffer (pH 7,4) en 30 μ m MFC probe (gentest) als substraat gedurende 5 minuten bij 37°C. De reactie werd geïnitieerd door toevoeging van een oplossing van het opgewarmde NADPH-regenererend systeem A. Platen werden gebracht in de plaataflezer bij 37°C en er werd afgelezen om de 2,0 minuten met een 10 seconden durende schudden tussen de aflezingen gedurende 15 cycli. Golflengten van excitatie/emissie waren 408/535 nm.

CYP2C19 Testverbindingen (3 μ m) werden vooraf geïncubeerd met recombinant CYP2C19 (baculosoom lot#20795 invitrogen, 5 pmol P450/ml) in 100 mmol K⁺fosfaatbuffer (pH 7,4) en 10 μ m Vivid blue 2C19 probe (invitrogen) als substraat gedurende 5 minuten bij 37°C. De reactie werd geïnitieerd door toevoeging van een oplossing van een oplossing van het opgewarmde NADPH-regenererend systeem A. Platen werden gebracht in de plaataflezer bij 37°C en aflezingen werden uitgevoerd om de 1,5 minuten met een 10 seconden durende schudden, daartussen de aflezingen gedurende 15 cycli. Golflengten van excitatie/emissie waren 408/465 nm.

CYP2D6 Testverbindingen (3 μ m) werden vooraf geïncubeerd met recombinant CYP2D6 (baculosoom lot#21248 invitrogen, 5 pmol P450/ml) in 100 mmol K⁺fosfaatbuffer (pH 7,4) en 1 μ m 3-[2-(N,N-diethyl-N-methylammonium)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin (AMMC) probe (gentest) als substraat gedurende 5 minuten bij 37°C. De reactie werd geïnitieerd door toevoegen van een oplossing van

een opgewarmd NADPH-regenererend systeem B, bestaande uit 0,03 mmol NADP en 10 mmol magnesiumchloride, 6,2 mmol DL-isocitroenzuur en 0,5 U/ml ICD. Platen werden gebracht in de plaataflezer bij 37°C en aflezingen werden uitgevoerd om de 2,0 minuten met een 10 seconden durende schudden tussen aflezingen gedurende 15 cycli.

5 Golflengten van excitatie/emissie waren 400/465 nm.

CYP3A4 Testverbindingen (3 μ m) werden vooraf geïncubeerd met recombinant CYP3A4 (baculosoom lot#20814 invitrogen, 5 pmol P450/ml) in 100 mmol K⁺ fosfaatbuffer (pH 7,4) en 2 μ m Vivid Red probe (invitrogen) als substraat gedurende 5 minuten bij 30°C. De reactie werd geïnitieerd door toevoeging van een oplossing van
10 het opgewarmde NADPH-regenererend systeem A. Platen werden gebracht in de plaataflezer bij 30°C en aflezingen werden uitgevoerd met minimale intervallen met een 10 seconden durende schudden tussen de aflezingen gedurende 15 cycli. Golflengten van excitatie/emissie waren 530/595 nm.

Geneesmiddel-geneesmiddelinteractie werd geëvalueerd door de snelheid van
15 metaboliëtvorming, berekend met een helling (tijd versus fluorescentie eenheden) in het lineaire gebied danwel het percentage inhibitie door testverbindingen, berekend door middel van de volgende vergelijking.

Inhibitie % = $\{(v_o - v_i)/v_o\} \times 100$, waarin v_o is een snelheid van controlereactie (geen testverbindingen) en v_i is een reactiesnelheid bij aanwezigheid van een testverbinding.

20

I_{HERG} test

Humane ether a-go-go gerelateerd gen (HERG) getransfecteerd HEK293 cellen werden bereid en binnenshuis gekweekt. De methodologie voor stabiele transfectie van dit kanaal in HEK cellen kan elders worden gevonden (Z. Zhou et al., 1998,
25 Biophysical journal, 74, 230-241). Op de dag van het experiment werden de cellen geoogst vanuit kweekflessen en opgeslagen als celsuspensie in een standaard externe oplossing (zie hieronder de samenstelling hiervan) in de kameratmosfeer van 23°C. Cellen werden onderzocht tussen 0,5-5 uur na het verzamelen.

HERG-stromen werden onderzocht, gebruikmakend van een standaard
30 patchklemtechniek van de gehele celmodus. Gedurende het experiment werden de cellen aan superfusie onderworpen met de standaard externe oplossing van de volgende samenstelling: (mmol) NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glucose, 10; HEPES, 5; pH 7,4 met NaOH. Registraties van gehele cellen worden gemaakt gebruikmakend van

een patchklemamplificator en patchpipetten met een weerstand van 1 tot 3 MOhm wanneer zij gevuld waren met de standaard in interne oplossing met de volgende samenstelling: (mmol); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH 7,2 met KOH. Slechts deze cellen met toegangsweerstanden onder de 10 MOhm en
5 afdichtingsweerstand boven de 1 GOhm zijn aanvaardbaar voor verdere experimenten. Serie weerstandscompensatie wordt aangelegd tot een maximum van 80% zonder enige lekkagesubtractie. Na het tot stand brengen van de gehele celconfiguratie en voldoende tijd voor celdialyse met een pipettenoplossing (> 5 minuten) werd het membraan gedepolariseerd vanuit een houdpotentiala van -80 mvolt
10 tot + 30 mvolt gedurende 1000 ms gevolgd door een dalende voltagegradiënt (snelheid 0,5 mvolt per msec⁻¹) terug naar het houdpotentiala. Deze depolarisatie en ramp (zogenoemde tractie) wordt op continue wijze op de cellen om de vier seconden (0,25 Hz) aangelegd. De amplitude van de piekstroom die tot stand wordt gebracht bij ongeveer -40 mvolt tijdens de tractie wordt gemeten. Wanneer eenmaal stabiele
15 gecreëerde stroomresponsen van minimale veranderingen in de amplitude bereikt zijn in de externe oplossing, wordt de testverbinding toegepast gedurende 10 tot 20 minuten met een multiple dosering in een enkelvoudige cel. Cellen worden tevens blootgesteld aan een hoge dosering van dofetilide (5 µm), een specifieke IKr-blokker ter evaluatie van de ongevoelige endogene stroom.

20 Alle experimenten worden uitgevoerd bij 23±1°C. Tot stand gebrachte membraanstromen worden geregistreerd on line, op een computer, ze worden gefiltreerd bij 500 tot 1000 Hz (Bessel -3dB) en monsters worden afgenomen bij 1 tot 2 KHz. Osmolariteit en pH verandering geïnduceerd door de testverbinding in de externe oplossing zullen bij de hoogste concentratie worden onderzocht.

25 Het rekenkundige gemiddelde van deze tien waarden van piekstroom wordt berekend onder controleomstandigheden en bij aanwezigheid van een geneesmiddel. Percentage-afname van I_N in elk experiment wordt verkregen door de genormaliseerde stroomwaarde, gebruikmakend van de volgende formule: $I_N = (I_C - I_D) / (I_C - I_{dof}) \times 100$ waarin I_C is de gemiddelde stroomwaarde onder controleomstandigheden, I_D is de
30 gemiddelde stroomwaarde bij aanwezigheid van de testverbinding en I_{dof} is de gemiddelde stroomwaarde in de dofetilidetoepassing. Gescheiden experimenten worden uitgevoerd en verzamelde data van het rekenkundige gemiddelde van elk experiment werd gedefinieerd als het resultaat van het onderzoek.

Biobeschikbaarheid in de rat

Volwassen ratten van de Sprague-Dawley-stam werden gebruikt. Een tot twee dagen voorafgaande aan de experimenten werden alle ratten geprepareerd door canuleren van de rechterhalsslagader onder verdoving. De canula werd geëxterioriseerd aan de bovenzijde van de nek. Bloedmonsters (0,2-0,3 ml) werden afgetapt vanuit de halsslagader op intervallen tot 24 uur daarna intraveneuze of orale toedieningen van de testverbinding. De monsters werden bevroren tot de analyse. Biobeschikbaarheid werd beoordeeld door de berekening van het quotiënt tussen het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) na orale toediening of intraveneuze toediening.

Biobeschikbaarheid bij de hond

Volwassen beaglehonden werden gebruikt. Bloedmonsters 0,2 tot 0,5 ml werden afgenomen vanuit de hersenader op intervallen tot 24 uur na intraveneuze of orale toediening van de testverbinding. De monsters werden tot de analyse bevroren. Biobeschikbaarheid werd beoordeeld door berekening van het quotiënt tussen het gebied onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) na orale toediening of intraveneuze toediening.

20 Plasmaproteïnebinding

Plasmaproteïnebinding van de testverbinding (1 μ m) werd gemeten door middel van de methode van evenwichtsdiïlyse, gebruikmakend van een plaat met 96 putjes. Spectra-Por®, geregenereerde cellulosemembranen (molecuulgewicht cut-off limiet 12.000-14.000, 22 mm x 120 mm) werden geweekt gedurende een nacht in gedestilleerd water en vervolgens gedurende 20 minuten in 30% ethanol en ten slotte gedurende 15 minuten in dialysebuffer (Dulbecco's fosfaat gebufferde zoutoplossing pH 7,4). Bevroren plasma van de mens, van Sprague-Dawley ratten, en van Beaglehonden werden gebruikt. De dialyse-inrichting werd geassembleerd en hieraan werd 150 μ l van een met verbinding gefortificeerde plasma aan de ene zijde van elk putje en 150 μ l dialysebuffer aan de andere zijde van elk putje toegevoegd. Na vier uur incuberen bij 37°C bij 150 rpm werden porties van plasma en buffer bemonsterd. De verbinding in plasma en buffer werd geëxtraheerd met 300 μ l acetonitril bevattende

interne standaardverbindingen voor analyse. De concentratie van de verbinding werd bepaald door middel van LC/MS/MS analyse.

De fractie van de niet gebonden verbinding werd uit de volgende vergelijking berekend:

$$f_u = 1 - \left\{ \left([plasma]_{eq} - [buffer]_{eq} \right) / \left([plasma]_{eq} \right) \right\}$$

waarin $[plasma]_{eq}$ en $[buffer]_{eq}$ concentraties zijn van de verbinding in plasma en buffer, respectievelijk.

Oplosbaarheid in water

In water oplosbaarheid in de media (a)-(c) werd onder toepassing van de volgende methode bepaald:

Whatman mini-UniPrep kamers (Clifton, NJ, USA) die meer dan 0,5 mg verbinding en 0,5 ml van elk medium bevatten, werden gedurende een nacht (over een tijdsperiode van 8 uur) bij kamertemperatuur geschud. Alle monsters werden gefiltreerd door een 0,45 μ m polyvinylideendifluoride (PVDF)membranen in de Whatman mini-UniPrep plunjer voorafgaande aan de analyse. De filtraten werden met behulp van HPLC getest.

<medium>(a) gesimuleerde maagsap zonder enzym (SGN) bij pH 1,2: los 2,0 g NaCl in 7,0 ml 10 M HCl en voldoende water op tot een volume van 1000 ml; (b) fosfaatbuffer zoutoplossing (PBS) op pH 6,5: los 6,35 g KH_2PO_4 , 2,84 g Na_2HPO_4 en 5,50 g NaCl in voldoende water tot een volume van 1000 ml op, stelt de pH op 6,5 in; (c) 3,94 mg natriumtaurocholaat (NaTC) en 1,06 mg 1-palmitoyl-2-oleyl-L-fosfaatidylcholine (POPC) in 1 ml PBS (pH 6,5).

Beoordeling van de hepatische clearance gebruikmakend van de metabolische stabiliteit in humane hepatocyten

Geteste verbindingen (1 μ m) werden statisch geïncubeerd met hepatocyten van de mens bij 37°C in een mengsel van 95% lucht en 5% CO_2 met een target celdichtheid van $0,5 \times 10^6$ cellen/ml en een totaal volume van 50 μ l. Het incuberen werd telkens stopgezet door de toevoeging van ijskoud acetonitril (ACN). Porties van monsters werden gemengd met 10% ACN die een interne standaard voor LC/MS/MS analyse bevatten. Nadat monsters aan sonicatie waren onderworpen gedurende 10 minuten, werden de monsters gecentrifugeerd bij 2.000 rpm gedurende 15 minuten, en

vervolgens werd de supernatant overgebracht naar de andere platen voor analyse. De concentraties van de verbinding in de supernatant werden door middel van LC/MS/MS systeem gemeten.

De verdwijningssnelheden van geteste verbindingen werden verkregen door het uitzetten van de gemeenschappelijke logaritme van de piekoppervlakverhouding van verbindingen/interne standaard versus tijd. De helling van de lijn met de beste uitkomst door de punten leverde de snelheid van metabolisme (k_e) op. Deze waarde werd zodanig op schaal gebracht dat rekening gehouden werd met hepatocellulariteit, lever en lichaamsgewicht waarbij een intrinsieke clearancewaarde (CL_{int}) in ml/min/kg zoals geïllustreerd in vergelijking 1 werd verkregen. Hepatische clearance (CL_h) werd voorspeld, uitgaande van deze intrinsieke clearancewaarde, gebruikmakend van het parallelle buismodel zoals weergegeven in vergelijking 2. De voorspelde clearance gedeeld door de hepatische bloedstroom (Q_h) leverde de extractieverhouding (E_h) (vergelijking 3) op.

Vergelijking 1: $k_e \times (\text{g lever/kg lichaamsgewicht}) \times (\text{ml incubatie/aantal cellen in incubatie}) \times (\text{cellen/g lever})$

Vergelijking 2: $CL_h = Q_h \times \{ 1 - \exp(-CL_{int}/Q_h) \}$

Vergelijking 3: $E_h = CL_h/Q_h$

waarbij het “g-levergewicht/kg lichaamsgewicht” is 21, “cellen/g lever” is $1,2 \times 10^8$, “ml incubatie/aantal cellen in incubatie” is $2,0 \times 10^{-6}$, en Q_h is 20 ml/min/kg.

Aannemende dat hepatische metabolisme de hoofdroute is van geneesmiddeleneliminering, wordt systemische blootstelling (AUC_{po}) na orale toediening berekend, gebruikmakend van vergelijking 4.

Vergelijking 4: $AUC_{po} = \text{dosis} \times (1 - E_h) / CL_h$

Methode voor het testen van de verbindingen met een fototoxisch potentiaal:

Het fototoxisch potentiaal werd gemeten precies volgens de methode beschreven in de OECD richtlijnen voor het testen van chemicaliën 432 (2002). Chloorpromazine (CPZ) en natrium-n-dodecylsulfaat (SDS) werden gebruikt als positieve en respectievelijk negatieve controles.

Balb/3T3, kloon 31 cellen (ATCC, CCL-163) werden gezaaid op platen met 96 putjes (Nunc, 167008) met een dichtheid van 1×10^4 cellen per putje. Cellen werden geïncubeerd onder standaard omstandigheden (37°C, vochtige atmosfeer van 95% lucht

en 5% CO₂) binnen het cultuurmedium-DMEM (GIBCO; cat#11885-084) gedurende 24 uur. Na de incubatie werd het cultuurmedium DMEM afgevoerd en de cellen werden zorgvuldig gewassen met 150 µl Earle's gebalanceerde zoutoplossing (EBSS; Sigma, Cat#E3024), vervolgens werd hieraan toegevoegd 100 µl oplossing van de testverbinding in EBSS of oplosmiddelcontrole (EBSS bevattend 1% dimethylsulfoxide of 1% ethanol). De plaat werd in duplo bereid. Alle platen werden onder dezelfde standaard omstandigheden gedurende 60 minuten in het donker geïncubeerd. Een van de duploplaten werd gebruikt voor de bepaling van de cytotoxiciteit (+Irr), en werd bij kamertemperatuur 50 minuten opgeslagen. Voor de bepaling van de fotocytotoxiciteit (+Irr), werd een ander blootgesteld aan de zonsimulator (UVA bestraling: 1,7 mW/cm²; SOL500, Dr. Honle UV Technology, Duitsland) gedurende 50 minuten (UVA dosering = 5 joules per cm²). Vervolgens werden de oplossingen van de twee platen afgevoerd en werden onmiddellijk zorgvuldig gewassen met 150 µl EBSS. De cellen werden verder geïncubeerd met 150 µl per putje DMED medium gedurende 18-22 uur.

Na incuberen werd het cultuurmedium afgevoerd, de cellen werden zorgvuldig gewassen met 150 µl EBSS en werden vervolgens onmiddellijk geïncubeerd met 100 µl per putje van 150 µg per milliliter neutraal rood (NR) (3-amino-7-dimethylamino-2-methylfenazinehydrochloride, Kanto Chemical Co., Inc., Japan) in DMEM zonder serum gedurende 3 uur onder standaardomstandigheden. Na opnemen van neutraal rood in cellysosomen werd het NR-DMED medium afgevoerd en de cellen werden zorgvuldig gewassen met 150 µl EBSS. De nauwkeurige hoeveelheid van 150 µl ethanol/azijnzuur/water (50:1:49) werd aan elk putje van de plaat toegevoegd en de extractie werd uitgevoerd gedurende 10 minuten door bij kamertemperatuur zacht te schudden. Vervolgens werd de optische dichtheid (OD) van het NR-extract bij 540 nm, gebruikmakend van een spectrometer (plaataflezer, POLARstar OPTIMA; BMG Labtechnologies, Duitsland) gemeten. De OD-waarden werden gebruikt voor de berekening van het gemiddelde foto-effect (MPE) waarde gebruikmakend van software, verschaft door OECD "3T3 NRU fototox" (versie 2.0, Federal Institute for Risk Assessment, Duitsland). De resultaten voor de controle (CPZ en SDS) werden gebruikt voor de kwaliteitscontrole van de test.

MPE waarde < 0,1 werd geëvalueerd als "geen-fototoxiciteit"; MPE-waarde ≥ 0,1 en < 0,15 werd beoordeeld als "waarschijnlijke fototoxiciteit" en MPE-waarde ≥ 0,15 werd beoordeeld als "fototoxiciteit".

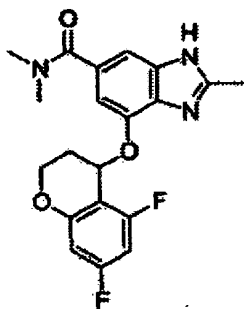
Voorbeelden

De volgende voorbeelden worden slechts ter verdere illustratie verschaft en zijn niet bedoeld als een beperking van de geopenbaarde uitvinding. Tenzij in de volgende voorbeelden anders wordt aangegeven, zijn de algemene experimentele omstandigheden als volgt: Alle bewerkingen werden uitgevoerd bij kamertemperatuur of bij de omgevingstemperatuur, dat betekent binnen het gebied van 18 tot 25°C; afdampen van het oplosmiddel werd uitgevoerd gebruikmakend van een roterende verdampers onder verminderde druk met een badtemperatuur van ten hoogste 60°C; reacties werden gevolgd door dunnelaagchromatografie (TLC) en reactietijden zijn slechts ter illustratie gegeven; smeltpunten (mp) die gegeven zijn, zijn niet gecorrigeerd (polymorfisme kan resulteren in verschillende smeltpunten); de structuur en zuiverheid van alle geïsoleerde verbindingen werden gewaarborgd door middel van ten minste een van de volgende technieken: TLC (Merck silica gel 60 F₂₅₄ vooraf beklede TLC-platen of Merck NH₂ gel (een met amine beklede silicagel) F_{254s} vooraf beklede TLC-platen), massa spectrometry, kernmagnetische resonantiespectra (NMR), infrarode absorptie spectra (IR) of microanalyse. Opbrengsten zijn slechts ter illustratie gegeven. Fleskolomchromatografie werd uitgevoerd, gebruikmakend van biotage KP-SIL (40-63 µm), Biotage KP-NH (een met amine beklede silicagel) (40-75 µm), Fuji Silysia aminogel (30-50 µm) of Wako silicagel 300 HG (40-60 µm). Microgolfreacties werden uitgevoerd, gebruikmakend van een Personal Chemistry Emrys Optimizer of Biotage Initiator. Preparatieve TLC werd uitgevoerd, gebruikmakend van Merck silicagel 60 F₂₅₄ vooraf beklede TLC-platen (met een dikte van 0,5 of 1,0 mm). Alle massadata werd verkregen in lage-resolutie massaspectrale data (ESI), gebruikmakend van ZMDTM of ZQTM (Waters) en een massaspectrometer. NMR data werden bepaald bij 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer (of 300 MHz (JEOL JNM-LA300 spectromeer) gebruikmakend van gedeutereerd chloroform (99,8%) of dimethylsulfoxide (99,9%) als oplosmiddel tenzij anders wordt aangegeven, vergeleken met tetramethylsilaan (TMS) als interne standaard in delen per miljoen (ppm); conventionele afkortingen die gebruikt zijn: s - singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, br. = breed, etc. IR spectra werden gemeten door middel van een Fourier transformatie infraroodspectro (Shimazu FTIR-8300). Optische

rotaties werden gemeten gebruikmakend van een JASCO DOP-370 en P-1020 Digitale polarimeter (Japan Spectroscopic CO, Ltd.

Voorbeeld 1

- 5 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromeen-4-yl)oxy]-n,N,2-trimethyl-1H-benzimida-
zool-6-carboxamide



Trap 1: N-(4-broom-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]fenyl}aceetamide

- Aan een oplossing van 4-broom-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]aniline (33,0 g, 102
10 mmol, WO 2004054984) en azijnzuuranhydride (14,5 ml, 153 mmol) in azijnzuur (90
ml) werd geconcentreerd zwavelzuur (2 druppels) bij 70°C toegevoegd. Het mengsel
werd bij 70°C gedurende 20 minuten geroerd. Na koeling tot kamertemperatuur werd
water (800 ml) toegevoegd en het gevormde precipitaat werd door filtratie verzameld
en met diisopropylether gewassen waarbij de in de titel genoemde verbinding als een
15 bruine vaste stof werd verkregen. (30,9 g, 83%).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (br. s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,16 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 Trap 2: N-{4-cyano-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]fenyl}aceetamide

- Een mengsel van N-{4-broom-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]fenyl}aceetamide (6,5
g, 17,8 mmol, Trap 1), zinkcyanide (4,18 g, 35,6 mmol), en
tetrakis(trifenylfosfine)palladium (2,06 g, 1,78 mmol) in N,N-dimethylformamide (100
ml) werd tot 170°C gedurende 20 minuten verhit in de microgolfsynthesizer (Biotage,
25 Emrys Optimizer). Na koeling tot kamertemperatuur werd de suspensie gefiltreerd, en
met ethylacetaat gewassen. De organische lagen werden gecombineerd, met water
gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. De residuele
vaste stof werd door middel van kolomchromatografie op silicagel gezuiverd onder

elutie met hexaan/ethylacetaat (3:1) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (5,5 g, 99%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53-7,33 (m, 5H), 7,39 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,21 (s, 3H) ppm.

5 MS (ESI) m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 310 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Trap 3: 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carbonitril

Een mengsel van N-{4-cyano-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]fenyl}aceetamide (5,5 g, 17,7 mmol, trap 2) en ijzerpoeder (2,96 g, 53,0 mmol) in azijnzuur (90 ml) werd
10 verhit onder terugvloeiakoeling en onder roeren gedurende 2 uur. Na koeling tot kamertemperatuur werd het mengsel door een Celite pad gefiltreerd en het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd op water gegoten en de waterige laag werd met ethylacetaat/methanol (20:1) geëxtraheerd. De organische lagen werden gecombineerd, met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm
15 geconcentreerd waarbij de in de titel genoemde verbinding als een bruine vaste stof werd verkregen (3,82 g, 82%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 7,64 (s, 1H), 7,64-7,27 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z : 264 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 262 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

20

Trap 4: 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carbonzuur

Een oplossing van 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carbonitril (3,82 g, 14,5 mmol, trap 3) en kaliumhydroxide (85%, 10,2 g, 15,4 mmol) in ethyleenglycol (50 ml) werd tot 170°C gedurende 20 minuten verhit in de
25 microwavesynthesizer (Biotage, Emrys Optimizer). Na koeling tot kamertemperatuur werd het mengsel aangezuurd met 2M chloorwaterstofzuur in de vorm van een waterige oplossing (pH = 3). De geprecipiteerde vaste stof werd verzameld door filtratie waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (3,83 g, 93%).

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ : 12,68 (br. s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64-7,01 (m, 7H), 5,33 (s, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z : 283 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 281 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Trap 5: N,N,2-trimethyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Een mengsel van 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (5,0 g, 17,7 mmol, trap 4), dimethylamine hydrochloride (4,33 g, 53,1 mmol), 2-[1H-benzotriazool-1-yl]-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfaat (10,1 g, 26,6 mmol) en triethylamine (10,7 g, 106 mmol) in N,N-dimethylformamide (80 ml),
 5 werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het mengsel werd met ethylacetaat/methanol (20:1) verdund en met een verzadigde waterige oplossing van ammoniumchloride gewassen. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van
 10 kolomchromatografie op silica gel (gradient elutie uitgaande van ethylacetaat alleen tot ethylacetaat: methanol 5:1) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (4,90 g, 89%).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,47-7,23 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,95 (br. s, 6H), 2,54 (s, 3H) ppm (-NH werd niet waargenomen).

15 MS (ESI) m/z : 310 ($\text{M}+\text{H}^+$), 308 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Trap 6: N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Aan een suspensie van N,N,2-trimethyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (928 mg, 3,0 mmol, trap 5) in N,N-dimethylformamide (20 ml) werd
 20 natriumhydride (60% in minerale olie, 180 mg, 4,50 mmol) bij 0°C toegevoegd. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten werd het reactiemengsel tot 0°C gekoeld. Aan het mengsel werd 4-methylbenzeensulfonylchloride (572 mg, 3,00 mmol) bij 0°C toegevoegd, en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 2 uur
 25 geroerd. Het mengsel werd op water gegoten, en de waterige laag werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische lagen werden gecombineerd, met water gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie op silica gel (gradient elutie uitgaande van slechts dichloormethaan tot ethylacetaat alleen), waarbij de in de titel genoemde
 30 verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (1,00 g, 72%).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,80 (d. $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (d. $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,40-7,22 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,11 (br. s, 3H), 2,89 (br. s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm.

MS (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

Trap 7: 4-hydroxy-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

- 5 Een mengsel van N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (350 mg, 0,756 mmol, trap 6) en 20% palladiumhydroxide (1,20 g) in azijnzuur (20 ml) werd onder waterstofgas (4 atmosfeer) gedurende 4 uur geroerd. Het verkregen mengsel werd door een Celite pad gefiltreerd en het filtraat werd in vacuum geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd
- 10 door middel van kolomchromatografie op silicagel (gradient elutie uitgaande van alleen ethylacetaat tot ethylacetaat:methanol 5:1) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (131 mg, 36%).

H¹ NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,82 (d. J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31 (d. J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,14 (br. s, 3H), 3,01 (br. s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm

15 (-OH werd niet waargenomen).

MS (ESI) m/z: 374 (M+H)⁺, 372 (M-H)⁻.

Trap 8: 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

- 20 Trap 8-1: 5,7difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol

Aan een oplossing van 5,7-difluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (14,2 g, 77,0 mmol, US 20050038032) in methanol (200 ml) werd natriumboorhydride (3,50 g, 92,5 mmol) bij 0°C toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij dezelfde temperatuur gedurende 1 uur geroerd, en werd vervolgens verdampt ter verwijdering van methanol.

25 Het residu werd met water geblust en werd met ethylacetaat geëxtraheerd. Het extract werd met pekkel gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (hexaan:ethylacetaat = 3:1 als elutiemiddel) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een lichtgrijze vaste stof werd verkregen (9,64 g, 67%).

30 H¹ NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,47-6,36 (m, 2H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 3H) ppm.

Trap 8-2: 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Aan een geroerd mengsel van 4-hydroxy-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (100 mg, 0,294 mmol, trap 7), 5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (164 mg, 0,884 mmol, trap 8-1) en trifenylfosfine (232 mg, 0,884 mmol) in toluen (5 ml) werd diisopropylazodicarboxylaat (DIAD) (179 mg, 0,884 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 6 uur geroerd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (ethylacetaat:hexaan gradient elutie van 1:20 tot 10:1) waarbij een mengsel van de in de titel genoemde verbinding en trifenylfosfine oxide (280 mg, ongezuiverd) als een witte vaste stof werd verkregen die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,81 (d. J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d. J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,54-6,22 (m, 2H), 5,93 (br. s, 1H), 4,40 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,15 (br. s, 3H), 3,03 (br. s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,19-1,73 (m, 1H), ppm.

MS (ESI) m/z: 542 ($\text{M}+\text{H}^+$), 540 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Trap 9: 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Aan een oplossing van 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (280 mg, ongezuiverd, stap 8) in tetrahydrofuraan (8 ml) en methanol (4 ml) werd bij kamertemperatuur natriumhydroxide (165 mg, 4,1 mmol) toegevoegd. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 1 uur werd het mengsel geblust met een waterige verzadigde oplossing van natriumdiwaterstoffosfaat en werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische lagen werden gecombineerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd door middel van kolomchromatografie op silicagel (gradientelutie van dichloormethaan alleen tot ethylacetaat: methanol 10:1) gezuiverd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (74 mg, 65% voor 2 trappen).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,27 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,51-6,33 (m, 2H), 5,87-5,69 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 3,10 (br. s, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 1H) ppm (-NH werd niet waargenomen).

MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}^+$), 386 ($\text{M}-\text{H}^-$).

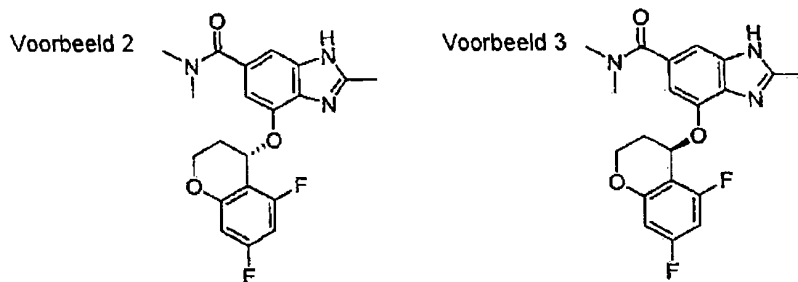
5

Voorbeeld 2

(-)-4-[[[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide en

Voorbeeld 3

10 (+)-4-[[[(4R)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide en



Fractie-1 (582 mg) en fractie-2 (562 mg) werden bereid uitgaande van racemisch 4-[[[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,1,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (1,63 g, trap 9 in voorbeeld 1) door middel van HPLC als volgt:

15

Isolatieomstandigheden

Kolom: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Mobiele fase: n-hexaan/ethanol/diethylamine (95/5/0,1)

Stroomsnelheid: 18,9 ml/min

20 (-)-4-[[[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (fractie-1)

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat

optische rotatie: $[\alpha]_D^{23} = -101,1^\circ$ ($c = 1,00$, methanol)

retentietijd: 14 minuten

25 (-)-4-[[[(4R)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (fractie-2)

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat

optische rotatie: $[\alpha]_D^{23} = +104,2^\circ$ ($c = 1,00$, methanol)

retentietijd: 18 minuten

De volgende is de alternatieve methode voor het synthetiseren van (-)-4-[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide.

5 Trap 1: 6-broom-2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool

Een mengsel van N-(4-broom-2-nitro-6-[(fenylmethyl)oxy]fenyl}aceetamide (120 g, 329 mmol, trap 1 in voorbeeld 1) en ijzerpoeder (55,1 g, 986 mmol) in azijnzuur (500 ml) werd onder roeren en onder terugvloeiokoeling gedurende 6 uur verhit. Na koeling tot kamertemperatuur werd het mengsel door een Celitepad gefiltreerd en het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd met ethylacetaat (1,5 l) verdund. De verkregen precipitaten werden door een Celitepad gefiltreerd en werden met ethylacetaat (500 ml) gewassen. het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd en het residu werd met ethylacetaat (200 ml) verdund. De pekkel (800 ml) werd aan het organische mengsel toegevoegd en de verkregen witte precipitaten werden door filtratie verzameld en met water (200 ml) en diethylether (200 ml) gewassen. De witte vaste stof werd met dichloormethaan/methanol (10:1, 1,0 l) opgelost, op magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd. De vaste stof werd getritureerd met diethylether (300 ml), door filtratie verzameld en in vacuüm gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (54,7 g, 53%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 7,63-7,28 (m, 7H), 5,38 (s, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm (NH werd niet waargenomen).

MS (ESI) m/z : 317 ($M+H$) $^+$, 315 ($M-H$) $^-$.

25 Trap 2: 6-broom-2-methyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool

Aan een suspensie van 6-broom-2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool (79,2 g, 250 mmol, trap 1) in N,N-dimethylformamide (500 ml) werd natriumhydride (60% in minerale olie, 12,0 g, 300 mmol) bij 0°C. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 20 minuten werd het reactiemengsel tot 0°C gekoeld. Aan het mengsel werd 4-methylbenzeensulfonylchloride (47,6 g, 250 mmol) bij 0°C toegevoegd en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten geroerd. Het mengsel werd met water (800 ml) geblust en de witte precipitaten werden door filtratie

verzameld met diisopropylether (500 ml) gewassen, en in vacuüm bij 70°C gedurende 7 uur gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (116 g, 98%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 7,98 (d. $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,64 (d. $J = 1,9$ Hz, 1H),
 5 7,53-7,34 (m, 7H), 7,22 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), ppm.

MS (ESI) m/z : 471 ($M+H$)⁺, 469 ($M-H$)⁻.

Trap 3: N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Een mengsel van 6-broom-2-methyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool (53,0 g, 112 mmol, trap 2) en tetrakis(trifenylfosfine)palladium(0) (25,9 g, 22,4 mmol) in 2m dimethylaminetetrahydrofuraanoplossing (580 ml) werd bij 65°C onder koolstofmono-
 15 oxidegas (1 atmosfeer) gedurende 32 uur geroerd. Het mengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld en werd met ethylacetaat (600 ml) verdund. Het organische mengsel werd gewassen met een waterige verzadigde oplossing van ammoniumchloride (800 ml) en met pekkel (500 ml) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van
 20 kolomchromatografie op silicagel (hexaan: ethylacetaat gradient elutie van 1:2 tot 1:3) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (21,8 g, 42%).

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met trap 6 in voorbeeld 1.

25 Trap 4: 4-hydroxy-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Een mengsel van N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (29,0 g, 62,6 mmol, trap 3) en 10% palladium op koolstof (6,0 g) in tetrahydrofuraan (200 ml) werd onder
 30 waterstofgas (1 atmosfeer) bij kamertemperatuur gedurende 24 uur geroerd. Een andere 4,0 g 10% palladium op koolstof werd toegevoegd en het mengsel werd onder waterstofgas (1 atmosfeer) geroerd bij kamertemperatuur gedurende nog 6 uur. Het verkregen mengsel werd door een Celitebad gefiltreerd en het filtraat werd in vacuüm

geconcentreerd waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (23,0 g, 98%).

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van trap 7 in voorbeeld 1.

5 Trap 5: Methyl 3-(3,5-difluorfenoxy)acrylaat

Een oplossing van 3,5-difluorfenol (35,5 g, 273 mmol) en methylpropiolaat (25,0 ml, 300 mmol) in acetonitril (109 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuraan (1,0 M commerciële oplossing, 109 ml, 109 mmol) bij kamertemperatuur over een tijdsperiode van 2 uur. Na voltooiing van de toevoeging van de oplossing werd het mengsel gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd verdund met toluen (350 ml) en het organische werd tweemaal met water (250 ml x 2) gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op aminogel (hexaan : ethylacetaat = 3:2 als elutiemiddel) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een gele vaste stof werd verkregen (60,0 g, quant, 1 : 1 mengsel van cis- en trans-isomeren).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,72 (d, $J = 10,8$ Hz, 0,5H), 6,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,5H), 6,74-6,49 (m, 3H), 5,68 (d, $J = 10,8$ Hz, 0,5H), 5,28 (d, $J = 5,4$ Hz, 0,5H), 3,76 (s, 3H) ppm.

20

Trap 6: Methyl 3-(3,5-difluorfenoxy)propanoaat

Een mengsel van methyl 3-(3,5-difluorfenoxy)acrylaat (60,0 g, 280 mmol, trap 5) en 10% palladium op koolstof (1,0 g) in methanol (300 ml) werd onder waterstofgas (1 atmosfeer) bij kamertemperatuur gedurende 18 uur geroerd. Het reactiemengsel werd door een Celitepad gefiltreerd en met toluen (100 ml) gewassen. Het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd waarbij de in de titel genoemde verbinding (61,0 g, quant) als een kleurloze olie werd verkregen, die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 6,56-6,21 (m, 3H), 4,21 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), ppm.

30

Trap 7: 5,7-difluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one

Een mengsel van methyl 3-(3,5-difluorfenoxy)propanoaat (11,6 g, 53,7 mmol, trap 6) en trifluormethaansulfonzuur (23,2 ml, 2,0 ml/g substraat) werd bij 80°C gedurende 2 uur geroerd. Na koeling tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel met water (120 ml) verdund en werd geëxtraheerd met toluen (120 ml). De organische laag werd achtereenvolgens gewassen met een waterige oplossing van kaliumcarbonaat (50 ml), water (50 ml) en werd op magnesiumsulfaat gedroogd. Het organische mengsel werd in vacuüm geconcentreerd waarbij de in de titel genoemde verbinding (8,75 g, 88%) als een witte vaste stof werd verkregen, die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,51-6,40 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 2,86-2,75 (m, 2H) ppm.

Trap 8: (+)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol

Aan een mengsel van 1 M (S)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaboroletoleuenoplossing (5,43 ml, 5,43 mmol) en tetrahydrofuraan (40 ml) werd 2M boraanmethyilsulfidecomplex tetrahydrofuraan oplossing (29,8 ml, 59,7 mmol) bij 0°C toegevoegd, en het mengsel werd gedurende 20 minuten geroerd. Aan het mengsel werd een oplossing van 5,7-difluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (10,0 g, 54,3 mmol, trap 7) in tetrahydrofuraan (70 ml) bij 0°C over een tijdsperiode van 1 uur toegevoegd, en het mengsel werd op dezelfde temperatuur gedurende 1 uur geroerd. Het reactiemengsel werd met methanol (50 ml) geblust, en werd gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (hexaan : ethylacetaat = 4 : 1 als elutiemiddel), waarbij ongezuiverde witte vaste stof werd verkregen (8,85 g, 86%ee). De vaste stof werd opnieuw gekristalliseerd uit hexaan (300 ml) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een kleurloze naaldkristal werd verkregen (5,90 g, 58%, >99%ee).

¹H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat (trap 8-1 in voorbeeld 1).

Optische rotatie: $[\alpha]_D^{24} = +143,6^\circ$ (c = 1,00, methanol).

Trap 9: (-)-4-[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Aan een geroerd mengsel van 4-hydroxy-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (21,2 g, 56,8 mmol, trap 4), (+)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (15,86 g, 85,1 mmol, trap 8) en tributylfosfine (22,9 g, 113 mmol) in toluen (840 ml) werd 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP) (19,3 g, 76,5 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur werd het reactiemengsel door een Celitepad gefiltreerd en werd met ethylacetaat (300 ml) gewassen. Het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (ethylacetaat: hexaan gradient elutie van 1 : 20 tot 20 : 1) waarbij een vaste stof werd verkregen (27,0 g). De vaste stoffen werden geherkristalliseerd uit 2-propanol (130 ml) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een kleurloos kristal werd verkregen (23,2 g, 75%, >99%ee)

^1H NMR: spectrumdata waren identiek aan die van het racemaat (trap 8-2 in voorbeeld 1).

Optische rotatie: $[\alpha]_D^{24} = -80,4^\circ$ (c = 0,50, methanol).

Trap 10: (-)-4-[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

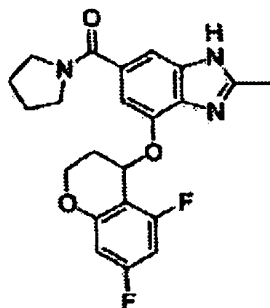
Aan een oplossing van (-)-4-[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimethyl-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (24,2 g, 44,7 mmol, trap 9) in tetrahydrofuraan (65 ml) en 2-propanol (220 ml) werd een waterige oplossing van 2M natriumhydroxide (220 ml, 44 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 4 uur werd het mengsel verdund met ethylacetaat (1,20 l) en werd met een waterige verzadigde oplossing van monochloride (500 ml) gewassen. De organische oplossing werd op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconserveerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op aminogel (ethylacetaat : methanol gradient elutie van 50 : 1 tot 20 : 1) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (15,2 g, 87%, >99%ee).

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat (trap 9 in voorbeeld 1).

Optische rotatie en retensiteit waren identiek met de bovenstaande.

Voorbeeld 4

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool



5 Trap 1: Methyl 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxylaat

Een mengsel van 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazole-6-carboxylaat (10,0 g, 35,4 mmol, trap 4 in voorbeeld 1), en thionylchloride (5,2 ml, 7,1 mmol) in methanol (300 ml) werd 3 uur op 80°C geroerd. Het mengsel werd met ethylacetaat verdund en werd met een waterige verzadigde oplossing van ammoniumchloride gewassen. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd met methanol verdund en gefiltreerd ter verwijdering van het precipitaat, en het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd. De verkregen vaste stof werd met dichloormethaan gewassen waarbij de in de titel genoemde verbinding als een bruine vaste stof werd verkregen (29,8 g, ongezuiverd)

10

15 die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

MS (ESI) m/z: 297 (M+H)⁺, 295 (M-H)⁻.

Trap 2: 1-(1,1-dimethylethyl) 6-methyl 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-1,6-dicarboxylaat

20 Een mengsel van methyl 2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxylaat (29,8 g, ongezuiverd, trap 1), di-tert-butyl-dicarbonaat (69 g, 315 mmol), 4-dimethylaminopyridine (366 mg, 3,0 mmol) en triethylamine (100 ml, 717 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 ml) werd bij kamertemperatuur gedurende 2 uur geroerd. Het mengsel werd met ethylacetaat verdund en werd met een waterige verzadigde

25 oplossing van ammoniumchloride gewassen. De organische laag werd op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (ethylacetaat : hexaangradient oplossing van 1 : 20 tot 3 : 2) waarbij de in de titel genoemde verbinding werd

verkregen (12,1 g, ongezuiverd) als een witte vaste stof die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 8,29 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,73 (s, 9H) ppm.

5 MS (ESI) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Trap 3: 1-(1,1-dimethylethyl) 6-methyl 4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1,6-dicarboxylaat

Een mengsel van 1-(1,1-dimethylethyl) 6-methyl 4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1,6-dicarboxylaat (12,1 g, ongezuiverd, trap 2) en 20% palladiumhydroxide (6,0 g) in tetrahydrofuraan (250 ml) werd onder waterstofgas gedurende 2 uur geroerd. Het verkregen mengsel werd door een Celitepad gefiltreerd en het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd met hexaan/diethylether (10:1) gewassen waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof
15 werd verkregen (3,02 g, 28% voor 3 trappen).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 10,38 (br. s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,73 (s, 9H) ppm.

MS (ESI) m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 305 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

20 Trap 4: 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur

Aan een geroerd mengsel van 1-(1,1-dimethylethyl) 6-methyl 4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1,6-dicarboxylaat (1,50 g, 4,90 mmol, trap 3), 5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (1,82 g, 9,79 mmol, trap 8-1 in voorbeeld 1) en trifenylfosfine (2,57 g, 9,79 mmol) in toluen (50 ml) werd diisopropyl azodicarboxylaat (DIAD) (1,98 g, 4,90 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 2 uur geroerd en werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd in methanol (20 ml) en tetrahydrofuraan (5 ml) opgelost en 4 m lithiumhydroxide waterige oplossing (20 ml, 80 mmol) werd aan het mengsel bij
25 kamertemperatuur toegevoegd. Na roeren gedurende 4 uur bij 80°C werd het reactiemengsel in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd in water opgelost, met ethylacetaat gewassen en aangezuurd (pH = 6) met behulp van 2M chloorwaterstofzuur met behulp van een waterige oplossing van 2M chloorwaterstofzuur. De geprecipiteerde
30

vaste stof werd gefiltreerd en in vacuüm gedroogd, waarbij de in de titel genoemde verbinding werd verkregen in de vorm van een witte vaste stof (1,67 gram ongezuiverd), die in de volgende stap zonder verdere zuivering werd gebruikt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,79 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H),
 5 6,66 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,99 (br. s, 1H), 4,39-4,17 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28-2,05 (m, 2H) ppm (-COOH en -NH werden niet waargenomen).

MS (ESI) m/z : 361 ($M+H$)⁺, 359 ($M-H$)⁻.

10 Trap 5: 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool

De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof (70 mg, 56% opbrengst voor 3 trappen) uitgaande van 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (100 mg, ongezuiverd, trap 4) en pyrrolidine (59 mg, 0,832 mmol) op dezelfde wijze als in trap 5 van voorbeeld 1.

15 ^1H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ : 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,47-6,07 (m, 2H), 5,90-5,66 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 3,73-3,40 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,11-1,78 (m, 5H) ppm (-NH werd niet waargenomen).

MS (ESI) m/z : 414 ($M+H$)⁺, 412 ($M-H$)⁻.

20 Voorbeeld 5

(+)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool en

Voorbeeld 6

25 (-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool

Fractie-1 (152 mg) en fractie-2 (146 mg) werden bereid uitgaande van racemisch 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool (0,35 g, trap 5 in voorbeeld 4) door middel van HPLC,
 30 als volgt.

Isolatieomstandigheden

Kolom: CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Mobiele fase: n-hexaan/iso-propanol/diethylamine (85/15/0,1)

Stroomsnelheid: 20 ml/min

(+)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool (fractie-1)

^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat

5 Optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +105,0^\circ$ (c = 0,50, methanol)

retentietijd: 12 minuten

(-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool (fractie-2)

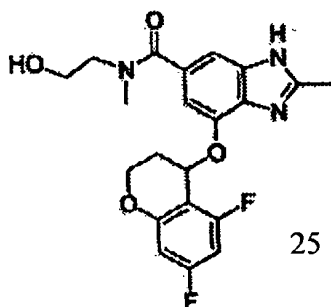
^1H NMR: spectrale data waren identiek met die van het racemaat

10 Optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -106,5^\circ$ (c = 0,50, methanol)

retentietijd: 14 minuten

Voorbeeld 7

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N-(2-hydroxyethyl)-N,2-dimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



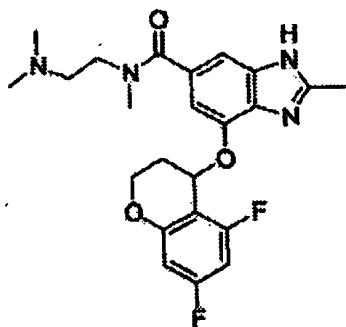
De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof (50 mg, 40% opbrengst voor 3 trappen) uitgaande van 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (100 mg, ongezuiverd, trap 4 in voorbeeld 4) en 2-(methylamino)ethanol (63 mg, 0,83 mmol) door op dezelfde wijze als in trap 5 van voorbeeld 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 6,91 (br. s, 2H), 6,49-6,23 (m, 2H), 5,88-5,65 (m, 1H), 4,37-4,11 (m, 2H), 3,99-3,60 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36-2,17 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H) ppm (-OH en -NH werden niet waargenomen).

MS (ESI) m/z: 418 ($\text{M}+\text{H}^+$), 416 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Voorbeeld 8

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N,2-dimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



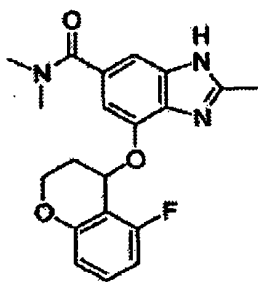
De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof (10 mg, 13% opbrengst voor 3 trappen) uitgaande van 4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (100 mg, ongezuiverd, trap 4 in voorbeeld 4) en N,N,N'-trimethyl-1,2-ethaandiamine (45 mg, 0,44 mmol) op dezelfde wijze als in trap 5 van voorbeeld 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,27 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,50-6,31 (m, 2H), 5,76 (br. s, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 3,76-3,32 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,61-1,94 (m, 10H) ppm (-NH werd niet waargenomen).

MS (ESI) m/z : 445 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 443 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

Voorbeeld 9

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



Trap 1: 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-1-carboxylaat

De in de title genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof met een opbrengst van 67% (5,68 g) uitgaande van N,N,2-trimethyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide (6,4 g, 20,7 mmol, trap 5 in voorbeeld 1) en di-tert-butyl-dicarbonaat (6,77 g, 31,0 mmol) op dezelfde wijze als in trap 2 van voorbeeld 4.

MS (ESI) m/z : 410 ($M+H$)⁺.

5 Trap 2: 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1-carboxylaat

De in de titel genoemde verbinding werd als een witte vaste stof met een opbrengst van 92% (4,10 g) bereid, uitgaande van 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-2-methyl-4-[(fenylmethyl)oxy]-1H-benzimidazool-1-carboxylaat (5,68 g, 13,9 mmol, trap 1) en 20% palladiumhydroxide (2,4 g) op dezelfde wijze als in trap 3 van voorbeeld 4.

10 ¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ : 10,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,13 (br. s, 3H), 3,04 (br. s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,69 (s, 9H) ppm.

MS (ESI) m/z : 320 ($M+H$)⁺, 318 ($M-H$)⁻.

15 Trap 3: 4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Trap 3-1: 5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol

De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een zwarte olie in kwantitatieve opbrengst (0,9 g) uitgaande van 5-fluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (0,9 g, 5 mmol, GB 2355264) op dezelfde wijze als in trap 8-1 van voorbeeld 1.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,25-7,11 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 2H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,40-4,18 (m, 2H), 2,25-1,95 (m, 3H), ppm.

25 Trap 3-2: 4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

Aan een geroerd mengsel van 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1-carboxylaat (1,00 g, 3,13 mmol, trap 2), 5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (948 mg, 5,64 mmol, trap 3-1) en trifenylfosfine (2,57 g, 9,79 mmol) in toluen (50 ml) werd diisopropylazodicarboxylaat (DIAD) (1,98 g, 4,90 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 2 uur geroerd en werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgelost in tetrahydrofuraan (30 ml) en methanol (15 ml), en natriumhydroxide (750 mg, 18,8 mmol) werd aan het mengsel bij kamertemperatuur

toegevoegd. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 1 uur werd het mengsel geblust met behulp van een waterige verzadigde oplossing van natriumdiwaterstoffosfaatoplossing en werd met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische lagere lagen werden gecombineerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel, (dichloormethaan alleen en vervolgens ethylacetaat : methanol 10 : 1 als elutiemiddel) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (510 mg, 50%).

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,20-7,11 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,76 (br. s, 1H), 4,28-4,07 (m, 2H), 3,04 (br. s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H) ppm (-NH werd niet waargenomen)

MS (ESI) m/z : 370 ($\text{M}+\text{H}^+$), 368 ($\text{M}-\text{H}^-$).

15 Voorbeeld 10

(-)-4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide en

Voorbeeld 11

20 (+)-4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide en

De fractie-1 (126 mg) en fractie-2 (114 mg) werden bereid uitgaande van racemisch 4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,1,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (510 mg, trap 3-2 in voorbeeld 9) door middel van HPLC als volgt:

25 Isolatieomstandigheden

Kolom: CHIRALCEL OJ-H (20 mm x 250 mm, DAICEL)

Mobiele fase: n-hexaan/ethanol/diethylamine (90 / 10 / 0,1)

Stroomsnelheid: 20,0 ml/min

(-)-4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (fractie-1)

30 ^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat

optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -106,8^\circ$ ($c = 0,50$, methanol)

retentietijd: 7 min

(+)-4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide (fractie-2)

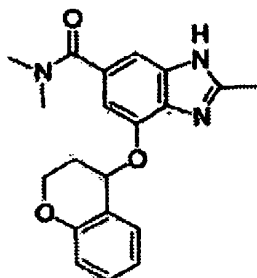
^1H NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat

optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +103,6^\circ$ (c = 0,50, methanol)

5 retentietijd: 9 min

Voorbeeld 12

4-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



10

De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof (58 mg, 53% opbrengst voor twee trappen) uitgaande van 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1-carboxylaat (100 mg, 0,313 mmol, trap 2 in voorbeeld 9) en 3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (141 mg, 0,939 mmol) op dezelfde wijze als in trap 3-2 van voorbeeld 9:

15

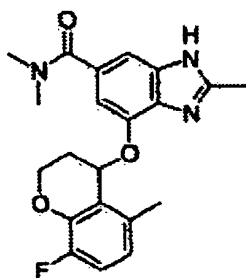
^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,22-7,12 (m, 3H), 6,90-6,75 (m, 3H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,29-4,08 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,07 (m, 2H) ppm (-NH werd niet waargenomen)

MS (ESI) m/z: 352 ($\text{M}+\text{H}^+$), 350 ($\text{M}-\text{H}^-$).

20

Voorbeeld 13

4-[(8-fluor-5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



Trap 1: 8-fluor-5-methylchromaan-4-ol

Trap 1-1: 3-(2-fluor-5-methylfenoxy)propaanzuur

Aan een oplossing van natriumhydroxide (3,2 g, 79 mmol) in water (16 ml) werd 2-fluor-5-methylfenol (5,0 g, 40 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Nadat de
 5 oplossing geroerd werd gedurende 5 minuten, werd 3-iodopropionzuur (7,9 g, 40 mmol) toegevoegd aan de lichtgele oplossing, en het mengsel werd onder roeren gedurende 18 uur gerefluxt. Het mengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld, op een waterige oplossing van 2M chloorwaterstofzuur (100 ml) bij 0°C gegoten, en met ethylacetaat (2 x 60 ml) geëxtraheerd. De gecombineerde extracten werden met pek-
 10 gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (gradientelutie van hexaan/ethylacetaat 3 : 1 tot ethylacetaat alleen). De verkregen lichtgele vaste stof werd met hexaan getritureerd, door filtratie verzameld en in vacuüm gedroogd, wat bij de in de titel genoemde verbinding als een lichtgele vaste stof werd verkregen (2,45 g, 31%).
 15 ¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 6,95 (dd, J = 11,2, 8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 4,30 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm (-OH werd niet waargenomen)

Trap 1-2: 8-fluor-5-methyl-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one

20 Een mengsel van 3-(2-fluor-5-methylfenoxy)propaanzuur (2,45 g, 12,4 mmol, trap 1-1) in polyfosforzuur (35 g) werd bij 100°C gedurende 2 uur geroerd. Na koeling tot kamertemperatuur werd het mengsel verdund met water (150 ml) en met ethylacetaat (2 x 60 ml) geëxtraheerd. De organische lagere werden gecombineerd, ze werden met pek-
 25 gewassen, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd teneinde de titelverbinding als een witte vaste stof (2,30 g, quant.) te verschaffen.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 7,15 (dd, J = 9,9, 8,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H) ppm.

30 Trap 1-3: 8-fluor-5-methylchromaan-4-ol

De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof met een opbrengst van 93% (2,16 g) uitgaande van 8-fluor-5-methyl-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (2,30 g, 12,8 mmol, trap 1-2) op dezelfde wijze als in trap 8-1 van voorbeeld 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 6,94 (dd, $J = 11,2, 7,9$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H) ppm.

5 Trap 2: 4-[(8-fluor-5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

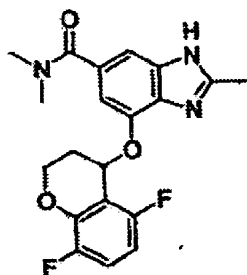
De in de titel genoemde verbinding werd als een witte vaste stof met een opbrengst van 32% (38 mg) uitgaande van 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1-carboxylaat (100 mg, 0,31 mmol, trap 2 in
10 voorbeeld 9) en 8-fluor-5-methylchromaan-4-ol (0,23 g, 1,2 mmol, trap 1-3) op dezelfde wijze als in trap 3-2 van voorbeeld 9, bereid.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 9,61 (br. s, 1H), 7,45-7,22 (m, 1H), 7,08-6,90 (m, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 4,43-4,05 (m, 2H), 3,11 (br. s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,28-2,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

15 MS (ESI) m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 382 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Voorbeeld 14

4-[(5,8-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide



20

Trap 1: 5,8-difluorchromaan-4-ol

Trap 1-1: 3-(2,5-difluorfenoxy)propaanzuur

De in de titel genoemde verbinding werd als een witte vaste stof met een opbrengst van 37% (4,6 g), uitgaande van 2,5 difluorfenol (8,0 g, 61 mmol) op dezelfde
25 wijze als in trap 1-1 van voorbeeld 13, bereid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,10-6,95 (m, 1H), 6,80-6,68 (m, 1H), 6,67-6,55 (m, 1H), 4,29 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ppm. (-OH werd niet waargenomen).

Trap 1-2: 5,8-fluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one

De in de titel genoemde verbinding werd als een bruine olie bereid met een opbrengst van 91% (3,8 g), uitgaande van 3-(2,5-difluorfenoxy)propaanzuur (4,6 g, 23 mmol, trap 1-1) op dezelfde wijze als in Trap 1-2 van voorbeeld 13.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,30-7,18 (m, 1H), 6,72-6,60 (m, 1H), 4,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H) ppm.

Trap 1-3: 5,8-difluorchromaan-4-ol

- 10 De in de titel genoemde verbinding werd als een bruine olie bereid met een opbrengst van 91% (3,3 g) uitgaande van 5,8-difluor-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (3,8 g, 21 mmol, trap 1-2) op dezelfde wijze als in trap 8-1 van voorbeeld 1.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,05-6,93 (m, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 5,10-5,02 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 2,33-2,03 (m, 3H) ppm.

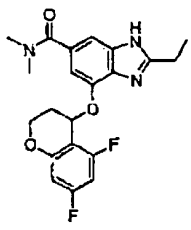
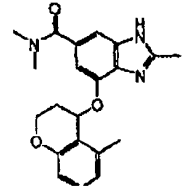
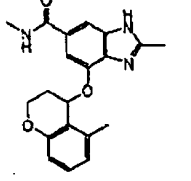
- 15 Trap 2: 4-[(5,8-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N-2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide

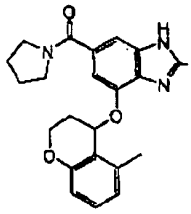
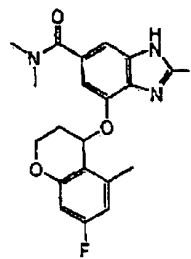
- 20 De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof met een opbrengst van 48% (87 mg) uitgaande van 1,1-dimethylethyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1-carboxylaat (150 mg, 0,47 mmol, trap 2 in voorbeeld 9) en 5,8-difluorchromaan-4-ol (0,26 g, 1,4 mmol, trap 1-3) op dezelfde wijze als in trap 3-2 van voorbeeld 9.

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 7,33-7,18 (m, 1H), 7,08-6,90 (m, 2H), 6,58-6,48 (m, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 3,12 (br. s, 3H), 3,06 (br. s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 1H) ppm. (-NH werd niet waargenomen).

- 25 MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 386 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

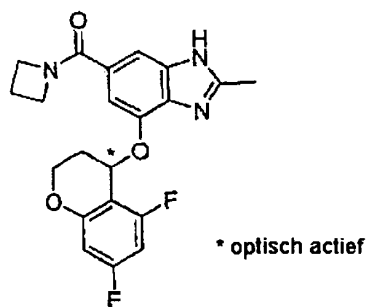
De volgende voorbeelden 15 tot 21 werden volgens de procedure beschreven in voorbeeld 1 of in voorbeeld 2 bereid.

Voorbeeld 15	4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-ethyl-N,N-2-dimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 12,23-11,00 (br. m, 1H), 7,49-6,70 (br. m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50-6,15 (m, 2H), 5,96-5,48 (br. m, 1H), 4,28-4,05 (m, 2H), 3,08 (br. s, 6H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,44-2,13 (m, 1H), 2,13-1,83 (m, 1H), 1,38-1,15 (m, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 402 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$, 400 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.
Voorbeeld 16	N,N,2-trimethyl-4-[(5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 10,06-9,52 (br. m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90-6,68 (m, 2H), 5,97-5,53 (br. m, 1H), 4,33-4,06 (m, 2H), 3,11 (br. s, 6H), 2,60-2,48 (br. m, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,28-2,20 (br. m, 3H), 2,25-2,05 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 366 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$, 364 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.
Voorbeeld 17	(-)-N,N,2-trimethyl-4-[(5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -49,2^\circ$ ($c = 0,51$, methanol)
Voorbeeld 18	(+)-N,N,2-trimethyl-4-[(5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +53,0^\circ$ ($c = 0,51$, methanol)
Voorbeeld 19	N,2-dimethyl-4-[(5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ: 9,80-9,50 (br. s, 1H), 7,65-7,45 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,40-6,25 (m, 1H), 5,80-5,60 (m, 1H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,21 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 352 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$, 350 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.
Voorbeeld 20	2-methyl-4-[(5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-6-

	(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 11,35-10,20 (br. s, 1H), 7,45 (br. s, 1H), 7,25-6,90 (m, 2H), 6,85-6,60 (m, 2H), 5,95-5,48 (br. m, 1H), 4,30-3,97 (m, 2H), 3,75-3,40 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15-1,80 (m, 5H) ppm. MS (ESI) m/z: 392 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$, 390 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.
Voorbeeld 21	4-[(7-fluor-5-methyl-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ: 9,60 (br. s, 1H), 7,50-7,15 (m, 1H), 7,10-6,80 (m, 1H), 6,63-6,30 (m, 2H), 5,65-5,40 (m, 1H), 4,35-4,05 (m, 2H), 3,10 (br. s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,50-2,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 384 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$, 382 ($\text{M}-\text{H}$)$^-$.

Voorbeeld 22

(-)-6-(azetidine-1-ylcarbonyl)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool



5

Trap 1:

(-)-4-[(5,8-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur

Aan een geroerd mengsel van 1-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-4-hydroxy-2-methyl-1H-benzimidazool-1,6-dicarboxylaat (1,33 g, 4,34 mmol, trap 3 in voorbeeld 4), (+)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ol (1,82 g, 9,79 mmol, trap 8 in voorbeeld 2) en trifenyfosfine (2,28 g, 8,69 mmol) in toluen (50 ml) werd diisopropyl

10

azodicarboxylaat (DIAD) (1,76 g, 8,70 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten geroerd en werd in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd in methanol (20 ml) en tetrahydrofuraan (5 ml) opgelost en aan het mengsel werd 4m lithiumhydroxide waterige oplossing (18,0 ml, 90,0 mmol) bij kamertemperatuur toegevoegd. Na roeren gedurende 1 uur bij 80°C werd het reactiemengsel in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd in water opgelost (200 ml) met een waterige 2m chloorwaterstofzuuroplossing 50 ml aangezuurd en met ethylacetaat (3 x 200 ml) geëxtraheerd. De organische lagers werden gecombineerd, op magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door middel van kolomchromatografie op silicagel (gradiënt elutie van ethylacetaat alleen tot ethylacetaat : methanol met 1 gew.% azijnzuur = 3 : 1) waarbij de in de titel genoemde verbinding als een witte vaste stof werd verkregen (1,15 g, 73% > 99% ee). H^1 NMR: spectrumdata waren identiek met die van het racemaat (trap 4 in voorbeeld 4).

optische rotatie: $[\alpha]_D^{24} = -78,7^\circ$ (c = 0,50, methanol)

Trap 2: (-)-6-(azetidine-1-ylcarbonyl)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool

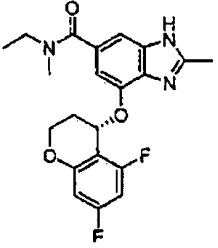
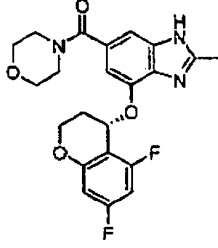
De in de titel genoemde verbinding werd bereid als een witte vaste stof (132 mg, 79%) uitgaande van (-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (150 mg, trap 1) en azetidine hydrochloride (117 mg, 1,25 mmol) op dezelfde wijze als in trap 5 van voorbeeld 1.

H^1 NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ : 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,42-6,25 (m, 2H), 5,87-5,62 (m, 1H), 4,46-3,94 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,42-2,19 (m, 3H), 2,19-1,78 (m, 1H) ppm (-NH werd niet waargenomen).

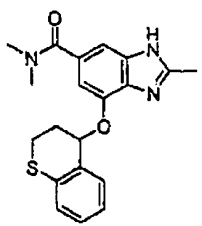
MS (ESI) m/z: 400 (M+H)⁺, 398 (M-H)⁻.

optische rotatie: $[\alpha]_D^{24} = -98,0^\circ$ (c = 1,00, methanol)

De volgende voorbeelden 23 en 24 werden bereid uitgaande van (-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-1H-benzimidazool-6-carbonzuur (trap 1 in voorbeeld 22) en de overeenkomstige verschillende aminen volgens de procedure beschreven in trap 5 van voorbeeld 1.

Voorbeeld 23	(-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N-ethyl-N,2-dimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 9,65 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57-6,19 (m, 2H), 5,72-5,41 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,48 (br. s, 2H), 3,05 (br. s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,27-1,10 (m, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: 402 ($\text{M}+\text{H}^+$), 400 ($\text{M}-\text{H}^-$). optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -101,6^\circ$ ($c = 1,00$, methanol)
Voorbeeld 24	(-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(morfoline-4-ylcarbonyl)-1H-benzimidazool
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 9,33 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,52-6,37 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 3,91-3,49 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 1H) ppm. MS (ESI) m/z: 430 ($\text{M}+\text{H}^+$), 428 ($\text{M}-\text{H}^-$). optische rotatie: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -97,7^\circ$ ($c = 1,00$, methanol)

Het volgende voorbeeld 25 werd volgens de in voorbeeld 1 beschreven procedure bereid.

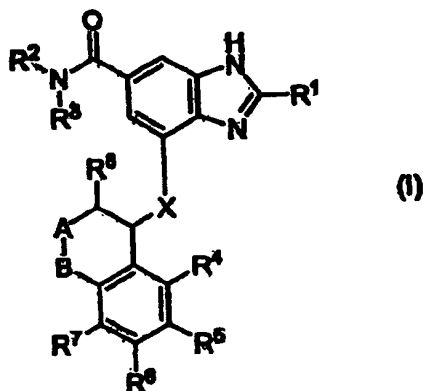
Voorbeeld 25	4-[(3,4-dihydro-2H-thiochromen-4-yloxy)]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazool-6-carboxamide
	Witte vaste stof ^1H NMR (CDCl_3, 270 MHz) δ: 7,35-7,10 (m, 4H), 7,05-6,82 (m, 2H), 5,85-5,50 (breed m, 1H), 3,43-3,25 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 6H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,23-2,02 (m, 1H) ppm (-NH werd niet waargenomen). MS (ESI) m/z: 368 ($\text{M}+\text{H}^+$), 366 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Alle publicaties, waaronder maar niet beperkt tot verleende octrooien, octrooiaanvragen en artikelen uit tijdschriften die in deze aanvraag geciteerd zijn, zijn in hun geheel als referentie in de beschrijving opgenomen.

5 Ofschoon de uitvinding hierboven beschreven is onder verwijzing naar de geopenbaarde uitvoeringsvormen zullen de deskundigen gemakkelijk begrijpen dat de gedetailleerde specifieke experimenten slechts ter illustratie dienen van de uitvinding. Begrepen dient te worden dat verschillende modificaties kunnen worden gemaakt zonder af te wijken van de geest van de uitvinding. Dientengevolge is de uitvinding slechts door de volgende conclusies beperkt.

Conclusies

1. Een verbinding met formule (I):



- 5 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, of voorgeneesmiddelen hiervan, waarin

-A-B- -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH₂-O- of CH₂-S- voorstelt,

X een zuurstofatoom of NH voorstelt;

- 10 R¹ een C₁-C₆-alkylgroep voorstelt die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten die onafhankelijk gekozen zijn uit de groep bestaande uit de hydroxylgroep en een C₁-C₆-alkoxygroep;

- R² en R³ onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een C₁-C₆-alkylgroep, een C₃-C₇-cycloalkylgroep of een heteroarylgroep voorstelt, waarbij voornoemde C₁-C₆-alkylgroep, voornoemde C₃-C₇-cycloalkylgroep en voornoemde heteroarylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een halogeen atoom, een hydroxylgroep, een C₁-C₆-alkoxygroep, een C₃-C₇-cycloalkylgroep, een aminogroep, een C₁-C₆-alkylaminogroep en een diC₁-C₆-alkyl(amino)groep;
- 15 R² en R³ tezamen met stikstofatoom waaraan zij verbonden zijn een heterocyclische groep met 4 tot 6 leden vormen die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C₁-C₆-alkylgroep, een C₁-C₆-acylgroep en een hydroxy- C₁-C₆-alkylgroep;

- 20 R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C₁-C₆-alkylgroep of een C₁-C₆-alkoxygroep voorstellen; en

R⁸ een waterstofatoom, een hydroxylgroep of een C₁-C₆-alkoxygroep voorstelt.

2 0 0 0 3 7 1

2. De verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout hiervan volgens conclusie 1, waarin X een zuurstofatoom is,

R^2 en R^3 onafhankelijk van elkaar een C_1 - C_6 -alkylgroep of een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep is, waarbij de C_1 - C_6 -alkylgroep en de C_3 - C_7 -cycloalkylgroep al dan niet gesubstitueerd zijn met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkoxygroep, een C_3 - C_7 -cycloalkylgroep en een di(C_1 - C_6 alkyl)aminogroep; danwel vormen R^2 en R^3 tezamen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een azetidinylgroep, een pyrrolidinylgroep, een piperazinylgroep of een morfolinegroep, waarbij de azetidinylgroep, de pyrrolidinegroep, de piperazinylgroep en de morfolinegroep al dan niet gesubstitueerd is met een substituent die gekozen is uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep, een C_1 - C_6 -acylgroep en een hydroxy C_1 - C_6 -alkylgroep;

R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep zijn, en R^8 een waterstofatoom is.

3. De verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout hiervan, volgens conclusie 1, waarin -A-B- O- CH_2 - of - CH_2 -O- is;

X een zuurstofatoom is;

R^1 een C_1 - C_6 -alkylgroep is;

R^2 en R^3 onafhankelijk van elkaar een C_1 - C_6 -alkylgroep zijn, die al dan niet gesubstitueerd is met 1 tot 3 substituenten die onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep en een C_1 - C_6 -alkoxygroep; of waarin R^2 en R^3 tezamen met het stikstofatoom waarmee zij verbonden zijn een pyrrolidinylgroep vormen die al dan niet gesubstitueerd is met een substituent die gekozen is uit de groep bestaande uit een hydroxylgroep, een C_1 - C_6 -alkylgroep en een hydroxy C_1 - C_6 -alkylgroep;

R^4 , R^5 , R^6 en R^7 onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom, een halogeenatoom of een C_1 - C_6 -alkylgroep zijn; en R^8 een waterstofatoom is .

4. De verbinding volgens conclusie 1, die uit:

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)]oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide;

4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)]oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-yl-carbonyl)-1H-benzimidazole;

4-[(5-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide gekozen is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

5. De verbinding volgens conclusie 1, die uit:

(-)-4-[(4S)-5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide;

(-)-4-[(5,7-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-2-methyl-6-(pyrrolidine-1-ylcarbonyl)-1H-benzimidazole;

(-)-4-[(5-difluor-3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimethyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide gekozen is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan.

6. Een farmaceutische samenstelling die de verbinding of het farmaceutisch

aanvaardbare zout hiervan volgens een of meer voorafgaande conclusies 1 tot 5 en een farmaceutisch aanvaardbare drager, omvat.

7. De farmaceutische samenstelling volgens conclusie 6, die verder een een of meer farmacologisch actieve middelen omvat.

8. De verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout hiervan volgens een of meer der voorafgaande conclusies 1-5, voor toepassing als geneesmiddel.

9. Toepassing van de verbinding of van het farmaceutisch aanvaardbaar zout hiervan, volgens een of meer der voorafgaande conclusies 1-5 voor de productie van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte die door de zurepompremmende activiteit in een zoogdier, waaronder een mens, gemedieerd is.

10. Toepassing volgens conclusie 9, waarbij voornoemde aandoening een gastrointestinale aandoening, maagslokdarmziekte, een maagslokdarmrefluxziekte (GERD) is, een laryngopharyngeale refluxziekte, een pepticuszweer, een maagzweer, een duodenale maagzweer, NSAID-geïnduceerde maagzweren, gastritis, infectie van
5 helicobacter pylori, dyspepsie, functionele dyspepsie, Zollinger-Ellison syndroom, niet-erosieve refluxziekte (NERD), viscerale pijn, kanker, brandende oprispingen, nausea, esofagitis, dysfagia, hypersalivatie, aandoeningen van de luchtwegen of astma.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE		KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE	
		P6012845NL	
Nederlands aanvraag nr.		Indieningsdatum	
2000371		13-12-2006	
		Ingeroepen voorrangsdatum	
Aanvrager (Naam)			
PFIZER INC			
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type		Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr.	
26-04-2007		SN 48366	
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)			
Volgens de internationale classificatie (IPC)			
C07D405/12 C07D409/12 A61K31/4184			
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK			
Onderzochte minimumdocumentatie			
Classificatiesysteem		Classificatiesymbolen	
IPC8	C07D A61K A61P		
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen			
III.	☒	GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV.	☐	GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek

NL 2000371

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP

INV. C07D405/12 C07D409/12 A61K31/4184 A61P1/04

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

B. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)

C07D A61K A61P

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

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

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

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C	
A	WO 2004/054984 A (ALTANA PHARMA AG) 1 juli 2004 (2004-07-01) in de aanvraag genoemd het gehele document	1,8
A	WO 2005/111000 A (ALTANA PHARMA AG) 24 november 2005 (2005-11-24) het gehele document	1,8

☐

Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒

Leden van dezelfde octroofamilie zijn vermeld in een bijlage

*** Speciale categorieën van aangehaalde documenten**

- *A* document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
- *E* eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
- *L* document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
- *O* document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
- *P* document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

T later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

X document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

Y document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

& document dat deel uitmaakt van dezelfde octroofamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

13 Juni 2007

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

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

De bevoegde ambtenaar

Allard, Michel

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octroolaanvraag Nr.:

SN 48366
NL 2000371

Ofschoon de conclusies 8 en 9 gericht zijn op een methode voor het therapeutisch behandelen van het menselijk of dierlijk lichaam, is het vooronderzoek uitgevoerd op basis van de veronderstelde werking van de verbinding/samenstelling.

**VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN
INTERNATIONAAL TYPE**

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 2000371

In het rapport genoemd octrooigeschrift		Datum van publicatie		Overeenkomend(e) geschrift(en)		Datum van publicatie
WO 2004054984	A	01-07-2004	AU	2003294831 A1		09-07-2004
			BR	0317041 A		25-10-2005
			CA	2508838 A1		01-07-2004
			HR	20050612 A2		31-08-2006
			IS	7926 A		01-07-2005
			JP	2006511600 T		06-04-2006
			KR	20050084170 A		26-08-2005
			MX	PA05006052 A		18-08-2005
			US	2006194969 A1		31-08-2006
WO 2005111000	A	24-11-2005	AR	049168 A1		05-07-2006
			AU	2005243434 A1		24-11-2005
			CA	2566821 A1		24-11-2005



OCTROOICENTRUM NEDERLAND

WRITTEN OPINION

File No. SN48366	Filing date (day/month/year) 13.12.2006	Priority date (day/month/year) 19.12.2005	Application No. NL2000371
International Patent Classification (IPC) INV. C07D405/12 C07D409/12 A61K31/4184 A61P1/04			
Applicant Pfizer Inc. te New York, New York, Verenigde State			

This opinion contains indications relating to the following items:

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

Examiner Allard, Michel

WRITTEN OPINION

Application number

NL2000371

Box No. I Basis of this opinion

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

WRITTEN OPINION

Application number

NL2000371

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

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

- ☐ the entire application
- ☒ claims Nos. 1 (partly)

because:

- ☐ the said application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require a search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1 (partly)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed as the sequence listing was either not available, or was not furnished in the international format (WIPO ST25).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; or such tables were not available in electronic form.
- ☐ See Supplemental Box for further details.

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

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	-
Inventive step	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	-
Industrial applicability	Yes: Claims	1-7, 10-12
	No: Claims	8, 9

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

The term "voorgeneesmiddelen" used in claim 1 is so unclear that no meaningful search could be performed, hence complete Search Report drawn, for this aspect of the present application. Consequently, a complete written opinion concerning the present application is limited to those parts of the claims for which a complete international search report was established, *i.e.* to the compounds of claim 1 and their pharmaceutically acceptable salts, and to their use. It should in particular be understood that any positive statement as to novelty and/or inventive step exclusively relates to said limited subject-matter.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1 : WO 2005/111000 A (ALTANA PHARMA AG) 24 November 2005 (2005-11-24)

D2 : WO 2004/054984 A (ALTANA PHARMA AG) 1 July 2004 (2004-07-01) cited in the application

Novelty

The available prior art does not disclose benzimidazole-6-carboxamides substituted in position 4 by a (iso)(thio)chromanyl-oxy or -amino residue. The subject-matter of claims 1-12 is therefore novel.

Inventive step

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes benzimidazole-6-carboxamides substituted in position 4 by, amongst others, a indanyl-oxy or -amino, or by a tetrahydronaphthyl-oxy or -amino residue, useful as gastric secretion inhibitors through reversible H⁺/K⁺-ATPase antagonism. Similar compounds with the same use are disclosed in D2.

In the light of the teachings of D1 the problem underlying the present application can be seen in the provision of further reversible H⁺/K⁺-ATPase inhibitors.

To solve this problem the present application proposes to replace in the compounds disclosed in D1 the indanyl or tetrahydronaphthyl moiety by a (iso)(thio)chromanyl moiety.

Such replacement is not suggested in the available prior art, and is not an obvious measure to solve the given problem.

The subject-matter of claims 1-12 is therefore considered to involve an inventive step.

Industrial applicability

The compounds, processes and compositions of claims 1-7 and 10-12 can be used in the pharmaceutical industry.

Claims 8 and 9 relate to a method of treatment of the human/animal body by therapy. Consequently, their subject-matter is not susceptible of industrial application. However, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment may be allowed.