

19



Octrooi Centrum  
Nederland

11 1028192

12 C OCTROOI<sup>20</sup>

21 Aanvraag om octrooi: 1028192

22 Ingediend: 04.02.2005

51 Int.Cl.:

A61K31/4709 (2006.01) A61K31/47 (2006.01)  
C07D471/00 (2006.01) C07D401/12 (2006.01)  
A61P3/04 (2006.01)

30 Voorrang:  
04.02.2004 US 60/541678  
06.12.2004 US 60/633763

41 Ingeschreven:  
08.08.2005 I.E. 2005/10

47 Dagtekening:  
30.05.2006

45 Uitgegeven:  
01.08.2006 I.E. 2006/08

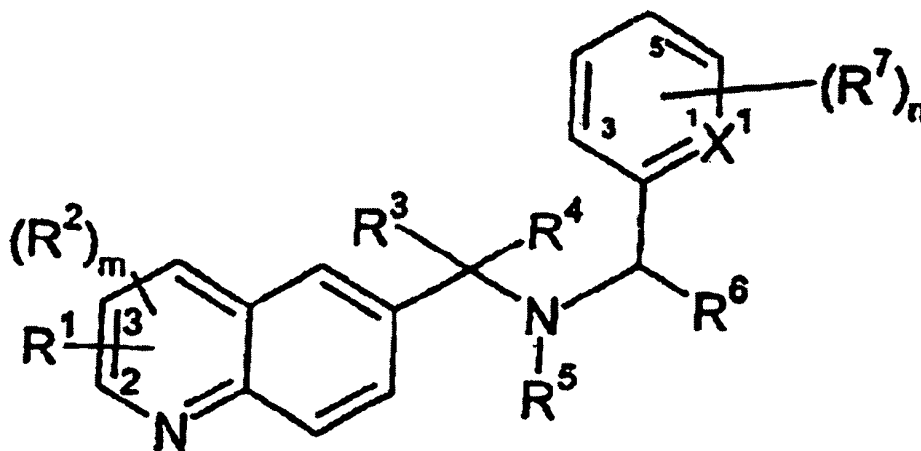
73 Octrooihouder(s):  
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,  
Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):  
Peter Bertinato te Groton, Connecticut (US).  
Michel Andre Couturier te Groton,  
Connecticut (US).  
Ernest Seiichi Hamanaka te Groton,  
Connecticut (US).  
Marcus Douglas Ewing te Groton,  
Connecticut (US).  
Ralph Pelton Robinson jr. te Groton,  
Connecticut (US).  
Derek Lawrence Tickner te Groton,  
Connecticut (US).

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

54 Gesubstitueerde chinolineverbindingen.

57 Deze uitvinding betreft MTP/Apo B uitscheidingsremmers met Formule (1), waarbij R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, X<sup>1</sup>, m en n zijn zoals gedefinieerd in de specificatie, alsmede farmaceutische preparaten die de verbindingen omvatten, en werkwijzen voor gebruik van de verbindingen en preparaten. De verbindingen volgens de uitvinding zijn nuttig bij het behandelen van zwaarlijvigheid en verbonden ziekten, aandoeningen of kwalen.



NL C 1028192

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

## Gesubstitueerde chinolineverbindingen

### 5 Gebied van de uitvinding

Deze uitvinding betreft gesubstitueerde chinolineverbindingen en de toepassing daarvan. De onderhavige uitvinding verbindingen zijn remmers van microsomaal triglycerideoverdrachtsproteïne (MTP) en/of apolipoproteïne B (Apo B) uitscheiding en zijn nuttig, bijvoorbeeld, voor gewichtsbeheersing en voor de behandeling van zwaarlijvigheid en verbonden ziekten. De uitvinding betreft verder farmaceutische preparaten die deze verbindingen omvatten en werkwijzen voor het behandelen van zwaarlijvigheid, atherosclerose, en verwante ziekten en/of aandoeningen met genoemde verbindingen, hetzij alleen toegepast hetzij in combinatie met andere farmaceutische middelen, waaronder lipide verlagende middelen. Nog verder betreft de uitvinding bepaalde chemische werkwijzen en tussenproducten die nuttig zijn bij de bereiding van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding.

### 25 Achtergrond van de uitvinding

Zwaarlijvigheid is een belangrijke publieke gezondheidszorg vanwege de toenemende gangbaarheid en verbonden gezondheidsrisico's ervan. Bovendien kan zwaarlijvigheid de kwaliteit van leven van een persoon beïnvloeden door beperkte mobiliteit en afgenomen fysiek uithoudingsvermogen alsmede door sociale, academische en werkdiscriminatie.

Zwaarlijvigheid en overgewicht worden algemeen gedefinieerd door lichaamsmassa-index (BMI), welke is gecorreleerd met totaal lichaamsvet en dient als een maat van het risico van bepaalde ziekten. BMI wordt berekend door gewicht in kilogrammen gedeeld door de hoogte in meters in

het kwadraat ( $\text{kg/m}^2$ ). Overgewicht wordt in het algemeen gedefinieerd als een BMI van 25-29,9  $\text{kg/m}^2$ , en zwaarlijvigheid wordt in het algemeen gedefinieerd als een BMI van 30  $\text{kg/m}^2$  of hoger.

5            Recente onderzoeken hebben gevonden dat zwaarlijvigheid en de verbonden gezondheidsrisico's ervan niet zijn beperkt tot volwassenen, maar ook kinderen en adolescenten in een verrassende mate aantasten. Risicofactoren voor hartziekte, zoals hoog cholesterol en hoge bloeddruk, ko-  
10            men voor met verhoogde frequentie bij kinderen en adolescenten met overgewicht vergeleken met patiënten van vergelijkbare leeftijd met normaal gewicht. Ook is type 2 diabetes, vroeger beschouwd als een volwassenenziekte, dramatisch toegenomen bij kinderen en adolescenten.

15            Gezondheidsrisico's verbonden met zijnde overgewicht of zwaarlijvig omvatten hoge bloeddruk, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, pancreatitis, hyperlipidemie, dyslipidemie, type 2 (niet-insuline afhankelijke) diabetes, insulineresistentie, glucose-intolerantie, hyperinsulinemie, coronaire hartziekte, angina pectoris, congestief hartfalen, beroerte, galstenen, cholelithiasis, cholelithiase, jicht, osteoarthritis, obstructieve slaapapneu en ademhalingsproblemen, galblaasziekte, colitis, bepaalde vormen van kanker (b.v. endometriale, borst, prostaat en  
20            colon) en psychologische aandoeningen (zoals depressie, eetstoornissen, verstoord lichaamsbeeld en laag zelfrespect).

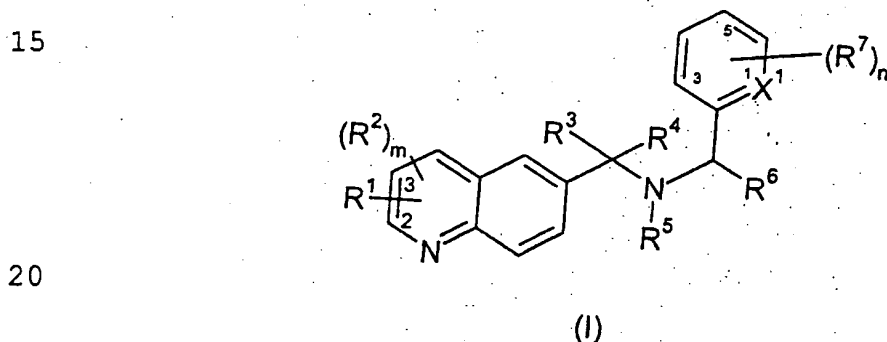
Er is gerapporteerd dat remmers van microsomaal triglycerideoverdrachtsproteïne (MTP) en/of Apo B uitscheiding nuttig zijn bij het verminderen van voedselinn  
30            me bij zoogdieren (Europese octrooiaanvraag publicatienr. 1.099.438 A2) en voor het behandelen van zwaarlijvigheid en verbonden ziekten. Zie bijvoorbeeld Amerikaanse octrooischriften nrs. 4.919.795; 6.369.075; 6.121.282;  
35            5,712.279; 5.968.950; 6.066.653 en 6.492.365; PCT-octrooiaanvraag publicatienrs. WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 00/05201, WO 02/28835 en WO 03/002533; Euro-

pese octrooi/aanvraag publicatienrs. 0 584 446 B1; 0 643 057 A1; en 1 099 701 A1; Wetterau c.s. Science, 258, 999-1001, (1992) en Wetterau c.s., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986).

5 Alhoewel onderzoeken gaande zijn, bestaat er nog altijd een behoefte aan een meer effectieve en veilige therapeutische behandeling van zwaarlijvigheid en voor het verminderen of voorkomen van gewichtstoename.

10 Samenvatting van de uitvinding

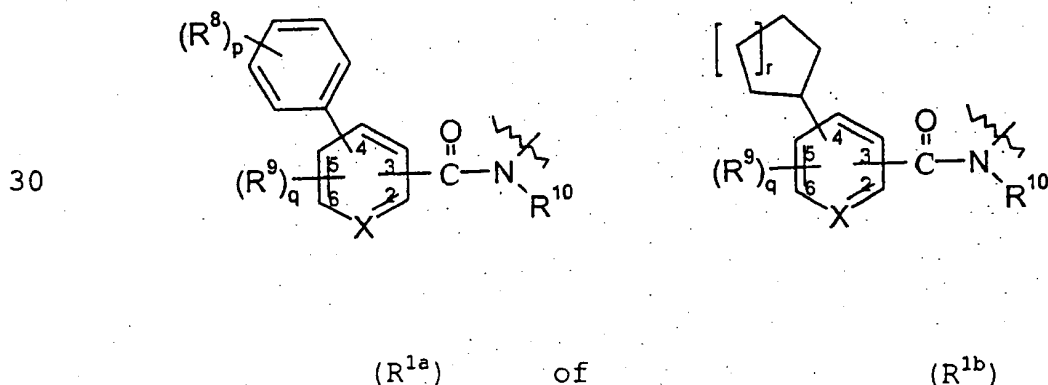
De onderhavige uitvinding betreft een verbinding met Formule (I)



waarbij:

$R^1$  een groep is met de formule  $R^{1a}$  of  $R^{1b}$

25



en is bevestigd aan de 2- of 3-positie van de chinoline-groep van Formule (I);

- m een geheel getal van 0 tot 2 is;  
 n een geheel getal van 0 tot 4 is;  
 p een geheel getal van 0 tot 5 is;  
 q een geheel getal van 0 tot 3 is;
- 5 r een binding of een geheel getal van 1 tot 3 is;  
 X -N- of -C(R<sup>a</sup>)- is, waarbij R<sup>a</sup> H of R<sup>9</sup> is;  
 X<sup>1</sup> -N- of -C(R<sup>b</sup>)- is, waarbij R<sup>b</sup> H of R<sup>7</sup> is;  
 R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> en R<sup>9</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit  
 de groep bestaande uit halogeen, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, ha-  
 logeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, halogeen-gesubstitu-  
 eerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio-, benzyloxy, hy-  
 droxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkynyl,  
 -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>s</sub>R<sup>12</sup>,  
 15 -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>) en -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>;  
 elke R<sup>c</sup> onafhankelijk H of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is;  
 s het gehele getal 1 of 2 is;  
 v een geheel getal van 0 tot 2 is;  
 R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> elk H zijn of worden samengenomen met het  
 20 koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonyl-  
 groep te vormen;  
 R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit de  
 groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitu-  
 eerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, -C(O)R<sup>12</sup>, alkoxy-  
 25 alkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, alkylthioalkyl- met 2  
 tot 4 koolstofatomen en -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;  
 R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1  
 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
 staande uit halogeen, -OH en -CN, of
- 30 R<sup>6</sup> pyridyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- is, waarbij de  
 pyridyl- en fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkyl-  
 groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substitu-  
 enten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-  
 35 C<sub>4</sub>)alkoxy-, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, halo-  
 geen, -OH en -CN, of

$R^6$  (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alkynyl, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>) (R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>) (R<sup>15</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> of -CH<sub>2</sub>-W-Y is, waarbij W -O- of -S- is; en

Y wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-, fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>) (R<sup>11</sup>); de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -OR<sup>12</sup>;

elke R<sup>11</sup> onafhankelijk wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl- met 3 tot 5 koolstofatomen en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkylthio(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl- met 3 tot 5 koolstofatomen;

elke R<sup>12</sup> onafhankelijk (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl of (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl is, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkoxy-, halogeen, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub> en -OCF<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, fenylmethyl-, -C(O)R<sup>16</sup> en -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>;

R<sup>14</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-, fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl-, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

-OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>;

R<sup>15</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, pyridyl, pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -C(O)R<sup>12</sup> en SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup>; of

R<sup>15</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>) is, waarbij t een geheel getal van 2 tot 4 is en R<sup>17</sup> en R<sup>18</sup> worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-; of

R<sup>14</sup> en R<sup>15</sup> worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo

en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-;

R<sup>19</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl of halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl is;

5 R<sup>16</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- is, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkyl-  
10 groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-; en

R<sup>20</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-,  
15 fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkyl-  
20 groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten  
25 onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of een prodrug van genoemde verbinding of genoemd zout.

30 Bij voorkeur is X -C(R<sup>a</sup>)- en is X<sup>1</sup> -N- of -C(R<sup>b</sup>)-, met meer voorkeur is X -C(R<sup>a</sup>)- en is X<sup>1</sup> -C(R<sup>b</sup>)-. In andere aspecten van de uitvinding zijn zowel X als X<sup>1</sup> -N-, of is X -N- en is X<sup>1</sup> -C(R<sup>b</sup>)-. R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> en R<sup>c</sup> zijn onafhankelijk bij voorkeur H.

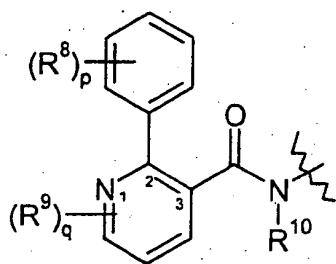
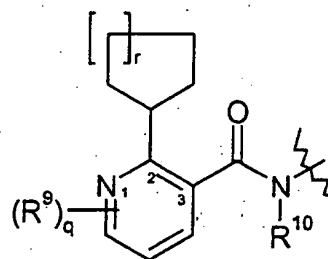
35 In het nummeringssysteem hierin toegepast om de positionering van substituenten op de aromatische ringen die X- en/of X<sup>1</sup>-ringatomen bevatten te identificeren waar



wordt verwezen naar een structuurformule die een dergelijke aromatische ring (dergelijke aromatische ringen) afbeeldt als bevattende een X- of X<sup>1</sup>-ringatoom wordt de hoogste prioriteit toegewezen aan de X- en X<sup>1</sup>-ringatomen, en deze worden dienovereenkomstig elk genummerd "1" zoals  
 5 getoond in Formules R<sup>1a1</sup> en R<sup>1b1</sup>. Het nummeringssysteem toegepast bij het benoemen van specifieke verbindingen volgens de uitvinding waarin een dergelijke aromatische ring (dergelijke aromatische ringen) fenyl (d.w.z. X is -C(R<sup>a</sup>)- en/of X<sup>1</sup> is -C(R<sup>b</sup>)-) is/zijn, is het conventionele nummeringssysteem voor fenylringen voor de ring waarin X -C(R<sup>a</sup>)- is of X<sup>1</sup> -C(R<sup>b</sup>)- is.

In R<sup>1</sup> is het -C(O)N(R<sup>10</sup>)-deel bij voorkeur ortho (d.w.z. aangrenzend aan de R<sup>8</sup>-dragende fenylgroep of de  
 15 (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep in R<sup>1</sup> gepositioneerd, en, als X -N- is, is deze bij voorkeur bevestigd aan de 2- of 3-positie van de pyridinering van R<sup>1</sup>. In deze uitvoeringsvorm is de R<sup>8</sup>-dragende fenylgroep of de (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep bij voorkeur bevestigd aan de 2- of 3-positie van de pyridylring niet ingenomen door -C(O)N(R<sup>10</sup>)-. In een voorkeursuitvoeringsvorm waar X -N-, neemt de R<sup>8</sup>-dragende fenylgroep of de (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep de 2-positie in en neemt -C(O)N(R<sup>10</sup>)- de 3-positie van de pyridinering in zoals geïllustreerd in Formule (R<sup>1a1</sup>) en Formule (R<sup>1b1</sup>) hieronder:

25

(R<sup>1a1</sup>)(R<sup>1b1</sup>)

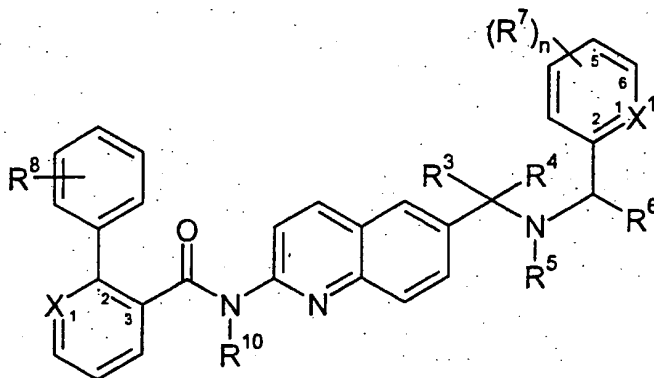
35

De R<sup>1</sup>-groep is bij voorkeur bevestigd aan de 2-positie van de chinolinegroep in Formule (I), d.w.z. ortho ten op-

zichte van het N-atoom van de chinolinegroep zoals getoond in Formules (IA) en (IB) hieronder:

5

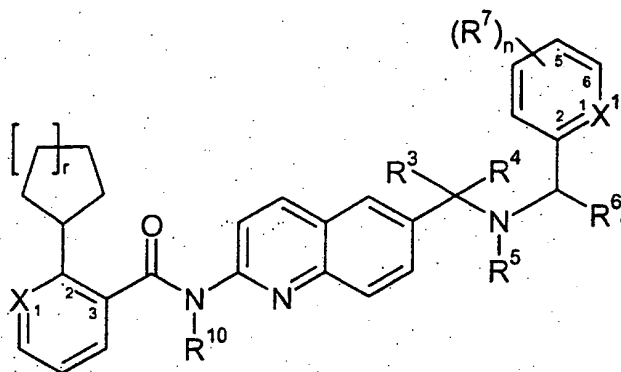
10



(IA)

15

20



(IB)

25

waarbij X, X<sup>1</sup>, r, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> en n zijn zoals hierboven en hieronder gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Het gehele getal r is bij voorkeur 1 of 2.

30

Elke R<sup>2</sup> in Formule (I) wordt onafhankelijk bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -CH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>, met meer voorkeur uit Cl, -CH<sub>3</sub> en CF<sub>3</sub>. Het gehele getal m is bij voorkeur 0 of 1, met meer voorkeur 0.

35

Bij voorkeur wordt elke R<sup>7</sup> onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en halogeen-gesub-

stitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-. Met meer voorkeur wordt R<sup>7</sup> gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- (b.v. -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>) en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- (b.v. -OCF<sub>3</sub>). Met nog meer voorkeur wordt R<sup>7</sup> gekozen uit de groep bestaande uit Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>. Met de meeste voorkeur wordt R<sup>7</sup> gekozen uit de groep bestaande uit Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>. Het gehele getal n is bij voorkeur 0 of 1, met meer voorkeur 0. Als n 1 is, is R<sup>7</sup> bij voorkeur bevestigd aan de 5- of 6-positie van de ring in Formule (I).

Elke R<sup>8</sup> wordt, onafhankelijk, bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, benzyloxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl en -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>; met meer voorkeur uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-. Met nog meer voorkeur wordt R<sup>8</sup> gekozen uit de groep bestaande uit Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>. Met nog meer voorkeur wordt R<sup>8</sup> gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>. Met de meeste voorkeur is R<sup>8</sup> -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> of -CF<sub>3</sub>. In een verdere voorkeursuitvoeringsvorm wordt R<sup>8</sup> gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl (in het bijzonder alkyl met vertakte keten zoals -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> of -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, -CF<sub>3</sub>, benzyloxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl- (b.v., -C(CH<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>) en -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup> (b.v. -S(O)<sub>v</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl zoals -SCH<sub>3</sub> of -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)). Het gehele getal p is bij voorkeur 1 of 2; met meer voorkeur 1. Als p 1 is, is R<sup>8</sup> bij voorkeur bevestigd aan de 4-positie van de fenylgroep. Het gehele getal v is bij voorkeur 0 of 2; met meer voorkeur 0.

Elke R<sup>9</sup> wordt, onafhankelijk, bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -CH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>, met meer voorkeur uit Cl, -CH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>. Met de meeste voorkeur is R<sup>9</sup>

-CH<sub>3</sub>. Het gehele getal q is bij voorkeur 0 of 1; met meer voorkeur 0.

R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> zijn, onafhankelijk, bij voorkeur H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl of halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl; met meer voorkeur H, -CH<sub>3</sub> of CF<sub>3</sub>; met de meeste voorkeur H of -CH<sub>3</sub>.

Elke R<sup>11</sup> wordt, onafhankelijk, bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-.

Elke R<sup>12</sup> is, onafhankelijk, bij voorkeur (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy- en halogeen (b.v. F of Cl). In één aspect van de uitvinding is de R<sup>12</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylgroep ongesubstitueerd.

R<sup>6</sup> is bij voorkeur (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, pyridyl, fenyl, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-, -CH<sub>2</sub>-W-Y, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) of -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl-, pyridyl- of de fenyl-groep of deel eventueel gesubstitueerd is.

Met meer voorkeur is R<sup>6</sup> eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, eventueel gesubstitueerd pyridyl, -CH<sub>2</sub>-W-Y, -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) of -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>.

Met nog meer voorkeur is R<sup>6</sup> eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, eventueel gesubstitueerde pyridyl of -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>).

Met nog meer voorkeur is R<sup>6</sup> eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl of -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>).

Met de meeste voorkeur is R<sup>6</sup> -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>).

Vele van de verbindingen volgens deze uitvinding hebben één of meer chirale koolstofatomen. Bijvoorbeeld zal, in de verbindingen met Formule I, het koolstofatoom waaraan R<sup>6</sup> is bevestigd asymmetrisch zijn in het grootste gedeelte van de onderhavige verbindingen. De beschrijving van specifieke verbindingen hierin als zijnde "R" of "S" betekent dat het koolstofatoom waaraan R<sup>6</sup> is bevestigd de toegewezen configuratie heeft, d.w.z., "R" of "S", welke wordt bepaald volgens de sequentieregels oorspronkelijk beschreven in Cahn RS, Ingold C en Prelog V, Angew. Chem. Int. Ed., 5, 385 (1966).

In de uitvoeringsvorm van de uitvinding waar R<sup>6</sup> eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl is, is de alkyl bij voorkeur een (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl. Bij voorkeur is de alkyl ongesubstitueerd of is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F en -OH. De substituenten R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> in deze uitvoeringsvorm worden bij voorkeur samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen. De andere substituenten en parameters in deze uitvoeringsvorm (R<sup>6</sup> is eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl) zijn zoals hierboven gedefinieerd in deze aanvraag, in het algemeen en bij voorkeur.

Voorkeursverbindingen van deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij R<sup>6</sup> eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl is en X en X<sup>1</sup> beide -CH- zijn omvatten de verbindingen van Voorbeelden 98, 100, 101 en 105.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl) omvatten de volgende verbindingen waar X -N- is en X<sup>1</sup> -CH- is:

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino-chinoline-6-carbonzuur-(1-p-tolyl-ethyl)-amide,

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[1-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-amide,

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-propyl)-amide, en  
2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-hexyl)-amide.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl) omvatten de volgende verbindingen waarbij X en X<sup>1</sup> beide -N- zijn:

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[1-(5-methyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide,

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide,

(R)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-propyl)-amide, en

2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-hexyl)-amide.

10 Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is eventueel gesubstitueerde ( $C_1-C_{10}$ )alkyl) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -CH- is en  $X^1$  -N- is:

(R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(5-methyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide,

(R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide,

20 (R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-propyl)-amide, en 2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-hexyl)-amide.

In de uitvoeringsvorm waarbij  $R^6$  pyridyl, fenyl of fenyl( $C_1-C_6$ )alkyl- is, waarbij de pyridyl- of de fenylgroep of deel eventueel is gesubstitueerd, worden de substituenten bij voorkeur gekozen uit ( $C_1-C_4$ )alkyl, halogeen-gesubstitueerde ( $C_1-C_4$ )alkyl- (b.v., Cl- of F-gesubstitueerde alkyl- zoals  $-CH_2CH_2Cl$ ,  $-CF_3$  of  $-CHF_2$ ), ( $C_1-C_4$ )alkoxy- (b.v.  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  of  $-OCH(CH_3)_2$ ), halogeen (b.v. F of Cl), en OH; met meer voorkeur uit ( $C_1-C_4$ )alkyl, F-gesubstitueerde ( $C_1-C_4$ )alkyl-, ( $C_1-C_4$ )alkoxy-, F en Cl; en met de meeste voorkeur uit ( $C_1-C_4$ )alkyl,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ , F en Cl.  $R^6$  in deze uitvoeringsvorm is bij voorkeur fenyl of pyridyl, in het bijzonder 2-pyridyl. De substituenten  $R^3$  en  $R^4$  in deze uitvoeringsvorm worden bij voorkeur samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonyl-

groep te vormen. De andere substituenten en parameters voor deze uitvoeringsvorm zijn zoals hierboven in deze aanvraag gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Voorkeursverbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is pyridyl, fenyl of fenyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-) en X en  $X^1$  zijn beide -CH- omvatten de verbindingen van Voorbeelden 108, 111 en 112.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is pyridyl, fenyl of fenyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl- waarbij de pyridyl of elke fenyl eventueel gesubstitueerd is) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -N- is en  $X^1$  -CH- is:

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

(S)-2-{{2-(4-isopropyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide en

(S)-2-{{2-(4-tert-butyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide.

In andere uitvoeringsvorm van de uitvinding is  $R^6$  ( $C_2$ - $C_{10}$ )alkenyl of ( $C_2$ - $C_{10}$ )alkynyl, bij voorkeur ( $C_2$ - $C_8$ )alkenyl of ( $C_2$ - $C_8$ )alkynyl, met meer voorkeur ( $C_2$ - $C_6$ )alkenyl of ( $C_2$ - $C_6$ )alkynyl, met de meeste voorkeur ( $C_2$ - $C_4$ )alkenyl (b.v. allyl) of ( $C_2$ - $C_4$ )alkynyl (b.v. propargyl).

In de uitvoeringsvorm waar  $R^6$  -CH<sub>2</sub>-W-Y is, is W bij voorkeur -O-, wordt Y bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit H, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ )cycloalkyl( $C_1$ - $C_4$ )alkyl-, fenyl en fenyl( $C_1$ - $C_4$ )alkyl-; met meer voorkeur uit H, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, fenyl en fenyl( $C_1$ - $C_4$ )alkyl-; met de meeste voorkeur uit H, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, fenyl en fenylmethyl-.

De ( $C_1$ - $C_6$ )alkylgroep van Y is ongesubstitueerd of is gesubstitueerd, bij voorkeur door 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>).

Het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep van Y is ongesubstitueerd of is gesubstitueerd, bij voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  
5 bestaande uit F, Cl, oxo en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

De fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep van Y zijn ongesubstitueerd of gesubstitueerd, bij voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen  
10 uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -OR<sup>12</sup>; met meer voorkeur uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en -CF<sub>3</sub>.

In deze uitvoeringsvorm (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>-W-Y), worden R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> bij voorkeur samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen. De  
15 andere substituenten en parameters zijn zoals hierboven in deze aanvraag gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Voorkeursverbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>-W-Y) waarbij X en X<sup>1</sup> beide  
20 -CH- zijn omvatten de verbindingen van Voorbeelden 69-71.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>-W-Y) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -N- en X<sup>1</sup> -CH- is:

25 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-methoxy-1-fenyl-ethyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethoxy-1-fenyl-ethyl)-amide en  
30

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-butoxy-1-fenyl-ethyl)-amide.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>-W-Y) omvatten de volgende verbindingen waarbij X en X<sup>1</sup> beide -N- zijn:

35



(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-methoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

5 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide en

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-butoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide.

10 Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is  $-CH_2-W-Y$ ) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -CH- en  $X^1$  -N- is:

(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-methoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

15

(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide en

20 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-butoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide.

In de uitvoeringsvorm waarbij  $R^6$   $-CH_2N(R^c)(R^{13})$  is, wordt  $R^{13}$  bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit fenylmethyl-,  $-C(O)R^{16}$  en  $-S(O)_2R^{16}$ . Met meer voorkeur is 25  $R^{13}$   $-C(O)R^{16}$  of  $-S(O)_2R^{16}$ ; met de meeste voorkeur  $-C(O)R^{16}$ .  $R^{16}$  is bij voorkeur  $(C_1-C_6)$ alkyl, fenyl of fenyl $(C_1-C_4)$ -alkyl-; met meer voorkeur  $(C_1-C_6)$ alkyl of fenyl.

De  $(C_1-C_6)$ alkylgroep van  $R^{16}$  is ongesubstitueerd of is gesubstitueerd, bij voorkeur door 1 tot 3 substituenten. 30 In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl en  $(C_1-C_4)$ alkoxy-.

De fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep van  $R^{16}$  zijn ongesubstitueerd of zijn gesubstitueerd, bij 35 voorkeur door 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl,  $(C_1-C_4)$ alkyl en  $(C_1-$

C<sub>4</sub>)alkoxy-; met meer voorkeur uit Cl, -CH<sub>3</sub> en -OCH<sub>3</sub>. R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> in deze uitvoeringsvorm worden bij voorkeur samengenomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen. De andere substituenten en  
 5 parameters zijn zoals hierboven in deze aanvraag gedefiniëerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Voorkeursverbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de u (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) waarbij X en X<sup>1</sup> beide -CH- zijn omvatten de verbindingen van Voorbeelden 79, 80 en  
 10 82-84.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -N- is en X<sup>1</sup> -CH- is:

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-acetylamino-1-fenylethyl)-amide,  
 15

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-2-propionylaminoethyl)-amide,

20 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-butyrylamino-1-fenylethyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-pentanoylamino-1-fenylethyl)-amide en  
 25

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzoylamino-1-fenylethyl)-amide.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding (R<sup>6</sup> is -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>)) omvatten de volgende verbindingen waarbij X en X<sup>1</sup> beide -N- zijn:

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-acetylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

35 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-propionylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-butyrylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-pentanoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide en

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide.

10 Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is  $-\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$ ) omvatten de volgende verbindingen waarbij X -CH- is en  $X^1$  -N- is:

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-acetylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-propionylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-butyrylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-pentanoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide en

25 (S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide.

De uitvoeringsvorm waarbij  $R^6$   $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{14})(R^{15})$  is, is een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding.

30  $R^{14}$  wordt bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl-, fenyl en fenyl $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl-; met meer voorkeur uit H en  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl, in het bijzonder  $-\text{CH}_3$  of  $-\text{C}_2\text{H}_5$ .

De  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkylgroep van  $R^{14}$  is eventueel gesubstitueerd, bij voorkeur door 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -OH, -

OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; met meer voorkeur uit F, Cl, -OH en -OCF<sub>3</sub>. Met de meeste voorkeur is de eventuele substituent F.

De cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep van R<sup>14</sup> zijn eventueel gesubstitueerd, bij voorkeur door 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; met meer voorkeur uit F, Cl, oxo en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

De fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep van R<sup>14</sup> zijn eventueel gesubstitueerd, bij voorkeur door 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; met meer voorkeur uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-; met de meeste voorkeur uit Cl, -CH<sub>3</sub> en -OCH<sub>3</sub>.

R<sup>15</sup> wordt bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit H, of een eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl (in het bijzonder n-pentyl), (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, pyridyl, pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -C(O)R<sup>12</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> en -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sup>17</sup>)(R<sup>18</sup>); met meer voorkeur uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, pyridyl en pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-. Met nog meer voorkeur wordt R<sup>15</sup> gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, pyridyl en pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-. Met nog meer voorkeur wordt R<sup>15</sup> gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- (b.v. pyridylmethyl zoals 2-pyridylmethyl). Met de meeste voorkeur is R<sup>15</sup> H, eventueel gesubstitueerde fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- (b.v. eventueel gesubstitueerde benzyl) of eventueel gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl.

De (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylgroep van R<sup>15</sup> is bij voorkeur ongesubstitueerd of deze kan gesubstitueerd zijn, bij voorkeur

door 1 tot 3 substituenten. Gesubstitueerde alkyl voor  $R^{15}$  omvat, bijvoorbeeld, groepen zoals  $-(C_1-C_8)\text{alkylCO}_2\text{H}$  en diverse esters daarvan (b.v.  $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk  
 5 gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, oxo,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{OCF}_3$  en  $-\text{OR}^{12}$ ; met meer voorkeur uit F, Cl, oxo,  $-\text{OH}$  en  $-\text{OCF}_3$ ; met de meeste voorkeur uit F, oxo,  $-\text{OH}$  en  $-\text{OCF}_3$ .

De fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep van  $R^{15}$  zijn ongesubstitueerd of zijn gesubstitueerd, bij  
 10 voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl,  $(C_1-C_4)\text{alkyl}$ ,  $(C_1-C_4)\text{-alkoxy-}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , en  
 15  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ , met meer voorkeur uit F, Cl,  $(C_1-C_4)\text{alkyl}$ ,  $(C_1-C_4)\text{-alkoxy-}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , en  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ . In een voorkeursuitvoeringsvorm is de fenylalkylgroep van  $R^{15}$  ongesubstitueerd benzyl of een fluor-gesubstitueerde benzyl, in het bijzonder 4-F-benzyl.

Als  $R^{15}$   $-(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{R}^{17})(\text{R}^{18})$  is, en  $R^{17}$  en  $R^{18}$  worden samen-  
 20 genomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een eventueel gesubstitueerde heterocyclische ring met 5 of 6 ringatomen en eventueel omvattende een additioneel heteroatoomdeel te vormen, is het additionele heteroatoom-  
 25 deel bij voorkeur  $-\text{O}-$  of  $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ , waarbij  $R^{19}$  bij voorkeur  $(C_1-C_4)\text{alkyl}$  of F-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)\text{alkyl-}$  (b.v.  $-\text{CF}_3$  of  $-\text{CHF}_2$ ) is; met meer voorkeur  $(C_1-C_4)\text{alkyl}$ .

Alternatief worden, in een andere voorkeursuitvoeringsvorm,  $R^{14}$  en  $R^{15}$  samen genomen met het stikstofatoom  
 30 waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen (bij voorkeur 5 of 6) te vormen, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten. Bij voorkeur is het additionele  
 35 heteroatoomdeel  $-\text{O}-$  of  $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ , waarbij  $R^{19}$  bij voorkeur  $(C_1-C_4)\text{alkyl}$  of F-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)\text{alkyl-}$  (b.v.  $-\text{CF}_3$

of  $-\text{CHF}_2$ ) is; met meer voorkeur  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl. Het additionele heteroatoomdeel is met meer voorkeur  $-\text{O}-$ .

In deze uitvoeringsvorm, waarbij  $\text{R}^6$   $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$  is, worden  $\text{R}^3$  en  $\text{R}^4$  bij voorkeur samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen. De andere substituenten en parameters zijn zoals hierboven in deze aanvraag gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Voorkeursverbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $\text{R}^6$  is  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ ), waarbij X en  $\text{X}^1$  beide  $-\text{CH}-$  zijn, omvatten de verbindingen van Voorbeelden 1-7, 9-12, 16-21, 25, 26, 30-32, 34, 35, 47-55 en 58-64 alsmede de volgende verbindingen:

(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-fenylmethyl]-amide en

(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-oxo-pentylcarbamoyl)-fenylmethyl]-amide.

Een verbinding met bijzondere voorkeur van deze uitvoeringsvorm is:

(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenylmethyl)-amide.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij  $\text{R}^6$   $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$  is, omvatten de volgende verbindingen waarbij X  $-\text{N}-$  is en  $\text{X}^1$   $-\text{CH}-$  is:

(S)-2-[[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(carbamoyl-fenylmethyl)-amide,

(S)-2-[[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(methylcarbamoyl-fenylmethyl)-amide,

(S)-2-[[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(fenyl-),2,2,2-trifluorethylcarbamoyl]-methyl]-amide,

- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide, 5
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 10 (S)-N-(6-{{(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amino}-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- (S)-N-(6-{{(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-methyl-amino}-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 15 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide, 20
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-propyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-propyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide, 25
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(isopropylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- 30 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(butylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide, 35

- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- 5 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-N-[6-([[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-methyl-amino)-methyl]-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 10 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(isobutylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 15 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 20 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-N-(6-([[(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amino]-methyl]-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 25 (S)-N-(6-([methyl-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amino]-methyl)-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 30 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- 35



- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(hexylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 2-(methyl-[2[(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(cyclopropyl-carbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 5 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- 10 (S)-2-(methyl-[2[(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- 15 (S)-2-(methyl-[2[(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide,
- (S)-N-[6-(((benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl)-amino)-methyl]-chinolin-2-yl]-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 20 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- 25 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide,
- 30 (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide,
- 35

(S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyl-ethyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide en

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(4-oxo-pentylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide.

10 Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij  $R^6 -C(O)N(R^{14})(R^{15})$  is, omvatten de volgende verbindingen waarbij X en  $X^1$  beide -N- zijn:

2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(methylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,

20 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2,2,2-trifluor-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,

(S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,

(S)-N-(6-{{[(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,

35 (S)-N-(6-{{[(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-methyl-amino]-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,

- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- 5 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 10 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(isopropylcarbamoyl-pyridin-
- 15 2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(butylcarbamoyl-pyridin-2-
- 20 yl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 25 (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-N-[6-({[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-methyl-amino)-methyl]-chinolin-2-yl]-2-(4-trifluormethyl-
- 30 fenyl)-nicotinamide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(isobutylcarbamoyl-pyridin-
- 2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-([2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-
- 35 yl-methyl)-amide,

- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- 5 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 10 (S)-N-[6-{{[pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl]-amino}-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- (S)-N-(6-{{[methyl-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl}-chinolin-2-yl)-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- 15 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 20 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(hexylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- 25 (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(cyclopropyl-carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- 30 (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl}-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 35

- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-N-[6-({[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amino}-methyl)-chinolin-2-yl]-2-(4-trifluormethyl-fenyl)-nicotinamide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[pyridin-2-yl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[pyridin-2-yl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide en
- (S)-2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonzuur-[(4-oxo-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij  $R^6 -C(O)N(R^{14})(R^{15})$  is, omvatten de volgende verbindingen waarbij X -CH- is en  $X^1 -N-$  is:

- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,

- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(methylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- 5 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2,2,2-trifluor-  
ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methylcarbamoyl)-pyridin-2-  
yl-methyl]-amide,
- 10 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-  
2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
15 methyl)-amide,
- (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-[[ (diethyl-  
carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl]-chinolin-2-  
yl)-amide,
- (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-[[ (diethyl-  
20 carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-methyl-amino]-methyl]-  
chinolin-2-yl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- 25 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-  
30 2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-  
2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
35 chinoline-6-carbonzuur-(isopropylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,

- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-  
pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- 5 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(butylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-  
2-yl-methyl]-amide,
- 10 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-  
2-yl-methyl]-amide,
- (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-[6-({[(butyl-  
methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-methyl-amino)-  
15 methyl)-chinolin-2-yl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(isobutylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
20 chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- 25 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-  
30 2-yl-methyl]-amide,
- (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-[6-({[(pentyl-  
carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl}-chinolin-2-  
yl)-amide,
- (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-[6-([methyl-  
35 (pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl)-  
chinolin-2-yl]-amide,

- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-  
 2-yl-methyl]-amide,
- 5 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-  
 pyridin-2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(hexylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
 methyl)-amide,
- 10 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(cyclopropylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
 methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
 15 methyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-  
 methyl)-amide,
- 20 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-  
 2-yl-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-  
 2-yl-methyl]-amide,
- 25 (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-[6-({[(benzyl-  
 methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amino}-methyl)-  
 chinolin-2-yl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[pyridin-2-yl-(2-pyridin-2-yl-  
 30 ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[pyridin-2-yl-(2-pyridin-4-yl-  
 ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 35 chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-  
 1-yl-ethyl)-amide,



- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-  
 1-yl-ethyl)-amide,
- 5 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-2-piperidin-1-yl-1-pyridin-  
 2-yl-ethyl)-amide,
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-pyridin-2-  
 yl-ethyl)-amide,
- 10 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-  
 pyridin-2-yl-methyl]-amide en
- (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-[(4-oxo-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-  
 15 yl-methyl]-amide.

De uitvoeringsvorm waarbij  $R^6 -CO_2R^{20}$  is, is ook een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding.

- $R^{20}$  wordt bij voorkeur gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_5-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_5-C_7)$ cycloalkyl  $(C_1-C_4)$ alkyl-, fenyl en fenyl  $(C_1-C_4)$ alkyl-; met meer voorkeur uit  $(C_1-C_6)$ alkyl.
- 20

- De  $(C_1-C_6)$ alkylgroep van  $R^{20}$  is ongesubstitueerd of is gesubstitueerd, bij voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo,  $-OH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$  en  $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ; met meer voorkeur uit halogeen,  $OH$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$  en  $-OC(O)R^{12}$ ; met de meeste voorkeur uit F, Cl,  $-OH$  en  $-C(O)R^{12}$ .
- 25

- De cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep van  $R^{20}$  zijn ongesubstitueerd of zijn gesubstitueerd, bij voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  en  $-OR^{12}$ ; met meer voorkeur uit halogeen (b.v. F of Cl), oxo,  $(C_1-C_4)$ alkyl en  $-CF_3$ .
- 35

De fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep van  $R^{20}$  zijn ongesubstitueerd of zijn gesubstitueerd, bij voorkeur met 1 tot 3 substituenten. In een voorkeursuitvoeringsvorm worden de substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ -alkoxy-, -OH,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  en  $-OR^{12}$ ; met meer voorkeur uit halogeen (b.v. F of Cl),  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy en  $-CF_3$ .

$R^3$  en  $R^4$  in deze uitvoeringsvorm worden bij voorkeur samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen. De andere substituenten en parameters zijn zoals hierboven in deze aanvraag gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding ( $R^6$  is  $-CO_2R^{20}$ , waarbij X en  $X^1$  beide -CH- zijn, zijn de verbinding van Voorbeeld 113 en de overeenkomstige ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, s-butyl-, t-butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, t-pentyl-, n-hexyl-, isohexyl-, neohexyl- en t-hexylesters; in het bijzonder de methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, t-butyl-, n-pentyl- en n-hexylesters.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij  $R^6$   $-CO_2R^{20}$  is, omvatten de volgende verbindingen waarbij X -N- is en  $X^1$  -CH- is:

(S)-fenyl-[(2-{{2-(4-trifluormethyl-fenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonyl)-amino]-azijnzuur-methylester en de overeenkomstige ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, s-butyl-, t-butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, t-pentyl-, n-hexyl-, isohexyl-, neohexyl- en t-hexylesters; in het bijzonder de methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, t-butyl-, n-pentyl- en n-hexylesters.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoeringsvorm van de uitvinding, waarbij  $R^6$   $-CO_2R^{20}$  is, omvat-

ten de volgende verbindingen waarbij X en X<sup>1</sup> beide -N-  
zijn:

(S)-pyridin-2-yl-[(2-{[2-(4-trifluormethyl-fenyl)-  
pyridine-3-carbonyl]-amino}-chinoline-6-carbonyl)-amino]-  
5 azijnzuurmethylester en de overeenkomstige ethyl-, n-  
propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, s-butyl-, t-  
butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, t-pentyl-, n-  
hexyl-, isohehexyl-, neohexyl- en t-hexylesters; in het bij-  
zonder de methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-  
10 , t-butyl-, n-pentyl- en n-hexylesters.

Representatieve verbindingen volgens deze uitvoe-  
ringsvorm van de uitvinding, waarbij R<sup>6</sup> -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> is, omvat-  
ten de volgende verbindingen waarbij X -CH- is en X<sup>1</sup> -N-  
is:

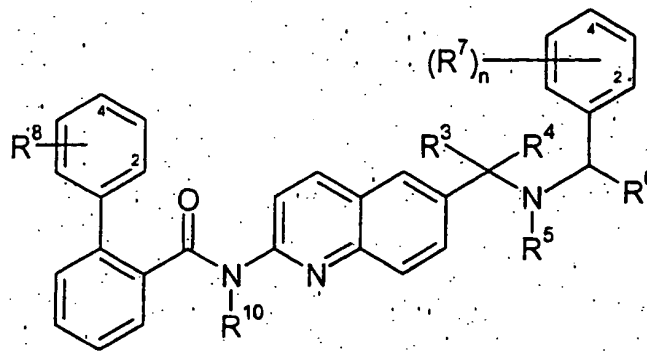
(S)-pyridin-2-yl-({2-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-  
carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-  
15 azijnzuurmethylester en de overeenkomstige ethyl-, n-  
propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, s-butyl-, t-  
butyl-, n-pentyl-, isopentyl-, neopentyl-, t-pentyl-, n-  
20 hexyl-, isohehexyl-, neohexyl- en t-hexylesters; in het bij-  
zonder de methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-  
, t-butyl-, n-pentyl- en n-hexylesters.

Additionele voorkeursverbindingen volgens de uitvin-  
ding omvatten de verbindingen van Voorbeelden 39, 40, 42-  
25 46, 114, 115, 117, 119-122, 124-126, 128, 130-144, 146-  
150, 152, 155, 157, 160-169, 171-174, 176, 177, 189-196,  
198-200, 202-208, 210, 211 en 213-215.

Een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding be-  
treft verbindingen met Formule (IA-1).

30

35

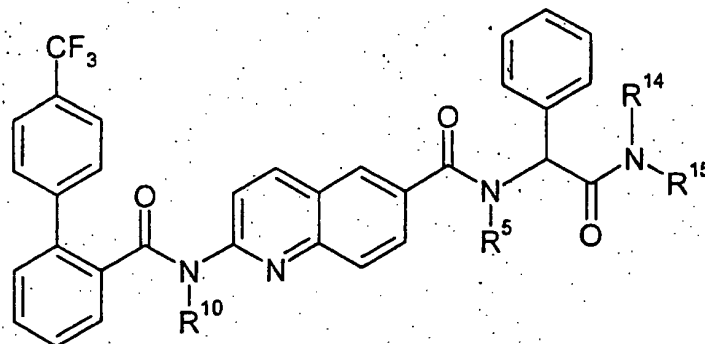


(IA-1)

10

15 waarbij  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  en  $n$  zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur. De  $R^8$ -substituent is bij voorkeur gepositioneerd op C-4 van de fenyling.

Een andere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding betreft verbindingen met Formule (IA-1a)



(IA-1a)

25

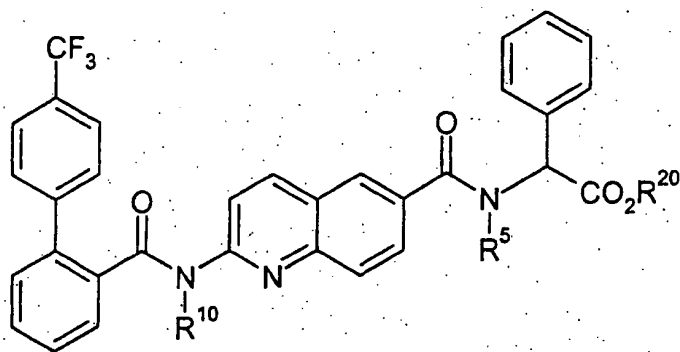
30 waarbij  $R^5$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{14}$  en  $R^{15}$  zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

In deze uitvoeringsvormen heeft het koolstofatoom waaraan  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$  is bevestigd, bij voorkeur de (S)-configuratie. R/S-mengsels, b.v. racemische mengsels, hebben ook de voorkeur.

35

Een verdere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding betreft verbindingen met Formule (IA-1b)

5



(IA-1b)

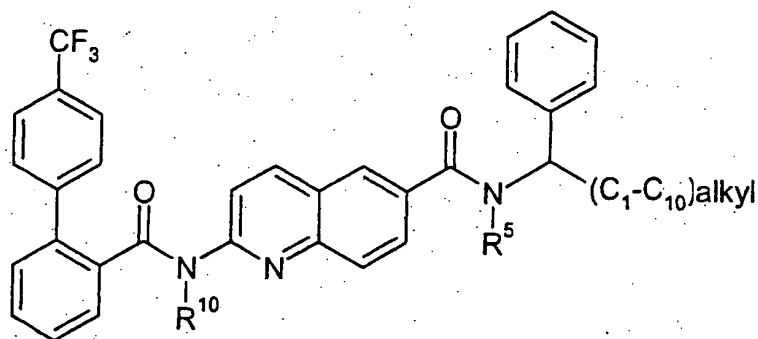
10

waarbij  $R^5$ ,  $R^{10}$  en  $R^{20}$  zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

15

Een verdere voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding betreft verbindingen met Formule (IA-1c)

20



(IA-1c)

25

30

waarbij de  $(C_1-C_{10})$ alkyl eventueel gesubstitueerd is en  $R^5$  en  $R^{10}$  zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur. In deze uitvoeringsvormen heeft het koolstofatoom waaraan  $-(C_1-C_{10})$ alkyl is bevestigd bij voorkeur de (R)-configuratie. R/S-mengsels, b.v. racemische mengsels, hebben ook de voorkeur.

35

Verbindingen overeenkomend met de verbindingen met Formules (IA-1a), (IA-1b) en (IA-1c) waarbij de  $R^8$ -

substituent (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl (b.v. -c(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) is in plaats van -CF<sub>3</sub> zijn ook voorkeursuitvoeringsvormen.

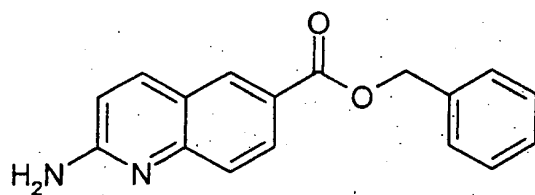
De uitvinding betreft ook polymorfe vormen van de verbindingen volgens de uitvinding. In het bijzonder polymorfen van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide, dat het (S)-isomeer is van de verbinding met Formule (IA-1a) waarbij R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup> en R<sup>14</sup> H zijn en R<sup>15</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> is. Meer specifiek verschaft de onderhavige uitvinding kristallijne Vormen A en B van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide met röntgenpoederdiffractiepatronen in hoofdzaak hetzelfde zoals getoond in respectievelijk Figuren 1 en 2. Er dient te worden begrepen dat enig ruisniveau inherent is bij het genereren van een diffractiepatroon, d.w.z. pieken in intensiteit dienen te worden onderscheiden van achtergrond volgens algemeen in de techniek bekende methoden. In een voorkeursuitvoeringsvorm is het röntgenpoederdiffractiepatroon voor Vorm A in hoofdzaak hetzelfde als dat getoond in Figuur 1. In een uitvoeringsvorm met meer voorkeur heeft Vorm A een röntgenpoederdiffractiepatroon met pieken bij 2-theta-waarden in hoofdzaak dezelfde als de 2-theta-waarden voor ten minste tien van de pieken van hoogste intensiteit in het röntgenpoederdiffractiepatroon getoond in Figuur 1.

Een ander aspect van deze uitvinding betreft de verbindingen met Formules (D), (F) en (D-G) welke tussenproducten zijn, nuttig bij de bereiding van verbindingen met Formule (I).

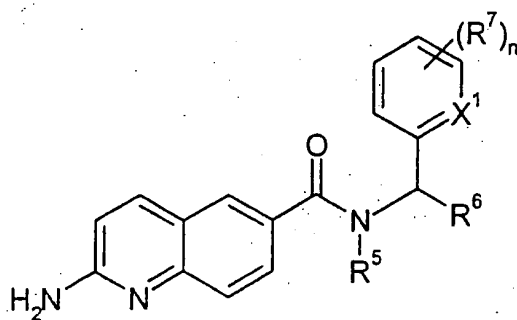
Formule (D-G<sub>1</sub>) stelt een subgenus van Formules (D-G) voor dat de voorkeur heeft. R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X<sup>1</sup> en n zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur. In een voorkeursuitvoeringsvorm is R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, 2-pyridyl of -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) waarbij R<sup>14</sup> H, -CH<sub>3</sub> of -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> is) en is R<sup>15</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, benzyl of een gefluoreerde benzyl zoals 4-fluorbenzyl.

Het  $-OR^{21}$ -deel in (F) is  $-OH$  of elke vertrekkende groep die kan worden vervangen door  $-OH$  onder routineomstandigheden van zuur- of base-gekatalyseerde hydrolyse.  $R^{21}$  kan ook een kation zijn, bijvoorbeeld van een alkalimetaal, zoals  $K^{(+)}$ . In het algemeen zal  $R^{21} H$ , een alkylgroep, bij voorkeur met 1 tot 4 koolstofatomen (b.v.  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2CH_3$ , of  $-C(CH_3)_3$ ), fenyl, een fenylalkylgroep met 1 tot 4 alkylkoolstofatomen, b.v. benzyl, of een kation zijn. Bij voorkeur is  $R^{21} H$ ,  $(C_1-C_4)$ alkyl, benzyl of een kation.  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $p$  en  $q$  zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur.

Formule (F-1) stelt een subgenus van Formule (F) dat de voorkeur heeft voor en Formule (F-1') stelt een subgenus van Formule (F-1) dat de voorkeur heeft voor. In een voorkeursuitvoeringsvorm is  $R^{10}$  in (F), (F-1), (F-1')  $H$  of  $-CH_3$ ; met meer voorkeur,  $H$ . In een verdere voorkeursuitvoeringsvorm is  $R^8$   $-CF_3$  of  $(C_1-C_4)$ alkyl. Andere tussenproducten van bijzonder belang volgens de onderhavige uitvinding omvatten verbindingen die hetzelfde zijn als de verbindingen met Formules (F), (F-1) en (F-1') behalve dat deze een  $(C_4-C_7)$ cycloalkylgroep hebben in plaats van de  $R^8$ -dragende fenylgroep.



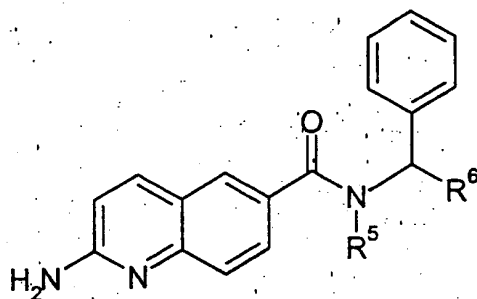
(D)



(D-G)

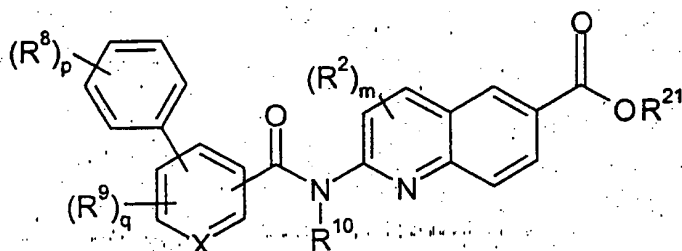
5

10

(D-G<sub>1</sub>)

15

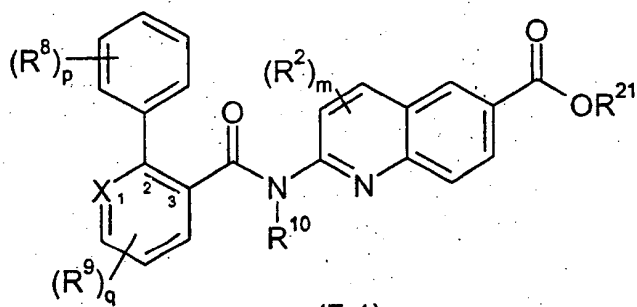
20



(F)

25

30



(F-1)

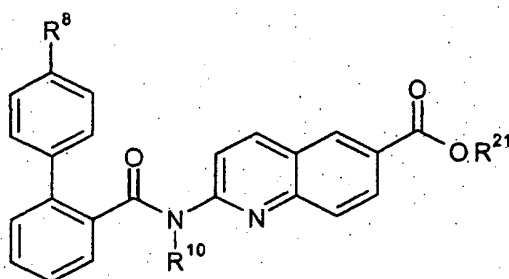
35



5

10

15



(F-1')

20

25 Deze uitvinding betreft ook de zouten, solvaten en hydraten van de verbindingen volgens de uitvinding, alsmede prodrugs van de verbindingen.

In een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding wordt een farmaceutisch preparaat verschaft dat een verbinding met Formule (I) omvat. In een verdere uitvoeringsvorm omvat het preparaat ook ten minste één additioneel farmaceutisch middel, dat bij voorkeur een antihogebloeddrukmiddel, een anti-ontstekingsmiddel, een lipide verlagend middel, een cholesterol verlagend middel, een antidiabetes-  
35 middel of een anti-zwaarlijvigheidsmiddel is.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van zwaarlijvigheid bij een dier dat een dergelijke behan-

deling nodig heeft, welke omvat het toedienen aan het dier van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. In een verdere uitvoeringsvorm omvat de werkwijze verder het toedienen van genoemde verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout in combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een ander anti-zwaarlijvigheidsmiddel.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van zwaarlijvigheid bij een dier dat een dergelijke behandeling nodig heeft, welke omvat het toedienen aan het dier van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een intestinaal-selectieve MTP-remmerverbinding met Formule (I). Bij voorkeur is de  $ED_{25}$  van een verbinding met Formule (I) voor de remming van intestinale vetabsorptie ten minste 5-voudig lager dan de  $ED_{25}$  van de verbinding voor het verlagen van serumtriglyceriden. Met meer voorkeur is de  $ED_{25}$  voor de remming van intestinale vetabsorptie ten minste 10-voudig lager dan de  $ED_{25}$  van de verbinding voor het verlagen van serumtriglyceriden. Met nog meer voorkeur vertoont de verbinding een  $ED_{25}$  voor de remming van intestinale vetabsorptie die ten minste 50-voudig lager is dan de  $ED_{25}$  van de verbinding voor het verlagen van serumtriglyceriden.

Zoals hierin gebruikt, betreft de term "selectiviteit" of "selectief" en groter effect van een verbinding in een eerste assay, vergeleken met het effect van dezelfde verbinding in een tweede assay. Bij de onderhavige uitvinding is de eerste assay voor het vermogen van de verbinding om intestinale vetabsorptie te remmen en is de tweede assay voor het vermogen van de verbinding om serumtriglyceriden te verlagen. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt het vermogen van de verbinding om intestinale vetabsorptie te remmen gemeten door de  $ED_{25}$  van de verbinding in

een intestinale vetabsorptieassay, zodanig dat een groter effect van de verbinding resulteert bij de waarneming van een lagere absolute (numerieke) waarde voor de ED<sub>25</sub>. In een andere voorkeursuitvoeringsvorm wordt het vermogen van de verbinding om serumtriglyceriden te verlagen gemeten door de ED<sub>25</sub> van de verbinding in een serumtriglycerideassay. Wederom resulteert een groter effect van een verbinding in de serumtriglyceride-verlagende assay in de waarneming van een lagere absolute (numerieke) waarde voor de ED<sub>25</sub>. Een illustratief voorbeeld van elke assay wordt hierin onder verschaft, maar er moet worden begrepen dat elke assay in staat tot het meten van de effectiviteit van een verbinding bij het remmen van intestinale vetabsorptie, of in staat tot het meten van de effectiviteit van een verbinding bij het verlagen van serumtriglyceriden, wordt omvat door de onderhavige uitvinding.

In een voorkeursuitvoeringsvorm is de intestinaal-selectieve MTP-remmerverbinding een verbinding met Formule (IA-1a), waarbij R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>14</sup> en R<sup>15</sup> zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen en bij voorkeur, en heeft het koolstofatoom waaraan de -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> is bevestigd de (S)-configuratie. Met meer voorkeur is de intestinaal-selectieve MTP-remmerverbinding (S)-2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(pentyl-carbamoyl-fenyl-methyl)-amide.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor gewichtsbepanking bij een dier welke omvat het toedienen aan het dier van een gewichtsbeperkende hoeveelheid van een verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. De verbinding met Formule (I) kan alleen worden toegepast of in combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een anti-zwaarlijvigheidsmiddel.

De onderhavige uitvinding verschaft ook een werkwijze voor het verminderen van voedselinname bij een dier, welke omvat het toedienen aan het dier van een voedselinname-

verminderende hoeveelheid van een verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. De verbinding met Formule (I) kan alleen worden toe-  
5 gepast of in combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een anti-zwaarlijvigheidsmiddel.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor het veroorzaken van verminderde vetabsorptie bij een dier, welke omvat  
10 het toedienen aan het dier van een vetabsorptieverminderende hoeveelheid van een verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. De verbinding met Formule (I) kan alleen worden toegepast of in  
15 combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een anti-zwaarlijvigheidsmiddel.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van atherosclerose, pancreatitis secundair tot hypertriglyceridemie of hyperglycemie (I) door het veroorzaken  
20 van een verminderde absorptie van diëtvet door MTP-remming, (2) door het verlagen van triglyceriden door MTP-remming of (3) door het verminderen van de absorptie van vrije vetzuren door MTP-remming; bij een dier die een dergelijke behandeling nodig heeft, welke omvat het toedienen  
25 aan het dier van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van de verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. De verbinding met Formule (I) kan alleen worden toegepast of in combinatie met  
30 ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een dat handig is bij het behandelen van atherosclerose, pancreatitis secundair tot hypertriglyceridemie of hyperglycemie.

Ook wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen  
35 van diabetes, waaronder verslechterde glucosetolerantie, insulineresistentie, insulineafhankelijke diabetes mellitus (Type I) en niet-insulineafhankelijke diabetes melli-

tus (NIDDM of Type II), welke omvat het toedienen aan het dier van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met Formule (I), een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van genoemde verbinding of genoemd zout. De verbinding met Formule (I) kan 5 alleen worden toegepast of in combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel, bij voorkeur een dat nuttig is bij het behandelen van diabetes. In een voorkeursuitvoeringsvorm is de diabetes Type II diabetes. In 10 een andere voorkeursuitvoeringsvorm is het dier een mens. In een verdere uitvoeringsvorm is het dier katachtig, bij voorkeur een kat.

Een verder aspect van de onderhavige uitvinding betreft een farmaceutisch pakket voor toepassing door een 15 consument bij de behandeling of preventie van zwaarlijvigheid, atherosclerose, pancreatitis secundair tot hypert-riglyceridemie of hyperglycemie. Het pakket omvat (a) een geschikte doseringsvorm omvattende een verbinding met Formule (I); en (b) instructies die een werkwijze beschrijven 20 voor het toepassen van de doseringsvorm om zwaarlijvigheid, atherosclerose, pancreatitis secundair tot hypert-riglyceridemie of hyperglycemie te behandelen of te voorkomen.

Een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding 25 betreft een farmaceutisch pakket omvattende: (a) een eerste farmaceutisch preparaat omvattende een verbinding met Formule (I), (b) een tweede farmaceutisch preparaat omvattende een tweede verbinding nuttig voor de behandeling of preventie van zwaarlijvigheid, atherosclerose, 30 pancreatitis secundair tot hypertriglyceridemie of hyperglycemie; en (c) een houder voor het bevatten van de eerste en tweede preparaten.

#### Definities

35

Zoals hierin gebruikt, betreft de term "alkyl" een recht- of vertakt-ketenige koolwaterstofrest met de alge-

mene formule  $C_nH_{2n+1}$ . Bijvoorbeeld betreft de term "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl" een monovalente, recht- of vertakt-ketenige, verzadigde alifatische groep met 1 tot 6 koolstofatomen (b.v. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, en dergelijke). Vergelijkbaar heeft het alkylgedeelte van elke groep, b.v. een alkoxy-, acyl-, alkylamino-, dialkylamino- of alkylthiogroep, dezelfde betekenis als hierboven.

"Halogeen-gesubstitueerde alkyl" betreft een alkylgroep gesubstitueerd door één of meer halogeenatomen (b.v. -CH<sub>2</sub>Cl, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, en dergelijke). Evenzo betekent "fluor-gesubstitueerde alkyl" dat de alkylgroep is gesubstitueerd door één of meer fluoratomen.

De term "acyl" betreft alkyl-, gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde cycloalkyl-, gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocycclus-, aryl- en heteroaryl-gesubstitueerde carbonylgroepen. Bijvoorbeeld omvat acylgroepen zoals (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylcarbonyl, heterocyclocarbonyl, aroyl (b.v. benzoyl) en heteroaroyle.

De term "gesubstitueerd", zoals hierin gebruikt om een groep of deel te modificeren, betekent, tenzij anderszins gespecificeerd, dat de groep of het deel is gesubstitueerd door één of meer substituenten die gebruikelijk worden toegepast in medicinale chemie voor een dergelijke groep of deel.

De term "halogeen" betekent F, Cl, Br of I. Bij voorkeur zal halogeen F, Cl of Br zijn, met meer voorkeur F of Cl.

De term "solvaat" betreft een moleculair complex van een verbinding voorgesteld door Formule (I) (inclusief prodrugs en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan) met één of meer oplosmiddelmoleculen. Dergelijke oplosmiddel-moleculen zijn die gebruikelijk toegepast in de farmaceutische techniek, welke bekend zijn onschadelijk te zijn

voor de ontvanger, b.v. water, ethanol en dergelijke. De term "hydraat" betreft het complex waar het oplosmiddelmolecuul water is.

De zin "farmaceutisch aanvaardbaar" geeft aan dat de  
5 substantie of het preparaat chemisch en/of toxicologisch verenigbaar moet zijn met de andere ingrediënten omvattende een formulering, en/of het zoogdier dat daarmee wordt behandeld.

De term "beschermende groep" of "PG" betreft een sub-  
10 stituent die gebruikelijk wordt toegepast om een bepaalde functionaliteit te blokkeren of te beschermen tijdens het reageren van andere functionele groepen op de verbinding. Bijvoorbeeld is een "amino-beschermende groep" en substituent bevestigd aan een aminogroep die de aminofunctiona-  
15 liteit in de verbinding blokkeert of beschermt. Geschikte amino-beschermende groepen omvatten acetyl, trifluoracetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) en 9-fluorenylmethyleenoxycarbonyl (Fmoc). Vergelijkbaar betreft een "hydroxy-beschermende groep" een substituent van  
20 een hydroxygroep die de hydroxyfunctionaliteit blokkeert of beschermt. Geschikte beschermende groepen omvatten acetyl en silyl. Een "carboxy-beschermende groep" betreft een substituent die de carboxyfunctionaliteit blokkeert of beschermt zoals een estergroep. Gebruikelijke carboxy-  
25 beschermende groepen omvatten  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ , cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(p-tolueensulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)ethyl, 2-(difenylfosfino)ethyl, nitroethyl en dergelijke. Voor een algemene beschrijving van beschermende groepen en de  
30 toepassing ervan, zie T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

De zin "therapeutisch effectieve hoeveelheid" betekent een hoeveelheid van een verbinding volgens de onder-  
havige uitvinding die (i) de bepaalde ziekte, aandoening  
35 of kwaal behandelt of voorkomt, (ii) één of meer symptomen van de bepaalde ziekte, aandoening of kwaal vermindert, verlicht of elimineert, of (iii) het begin van één of meer

symptomen van de bepaalde hierin beschreven ziekte, aandoening of kwaal voorkomt of vertraagt.

De term "dier" betekent mensen alsmede alle andere warmbloedige leden van het dierenrijk in het bezit van een homeostatisch mechanisme, waaronder zoogdieren (b.v. gezelschapsdieren, dierentuindieren en voedingsbrondieren) en vogels. Enige voorbeelden van gezelschapsdieren zijn hondachtigen (b.v. honden), katachtigen (b.v. katten) en paarden; enige voorbeelden van voedingsbrondieren zijn varkens, koeien, schapen, pluimvee en dergelijke. Bij voorkeur is het dier een zoogdier. Bij voorkeur is het zoogdier een mens, een gezelschapsdier of een voedingsbrondier. Met de meeste voorkeur is het dier een mens.

De termen "behandelend", "behandelen" of "behandeling" omvatten zowel preventieve, d.w.z. profylactische als palliatieve behandeling.

De term "verbindingen volgens de onderhavige uitvinding" (tenzij specifiek anderszins geïdentificeerd) betreft verbindingen met Formule (I), waaronder de verbindingen met Formules (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b) en (IA-1c), zoals hierboven in het algemeen en bij voorkeur gedefinieerd, prodrugs daarvan, farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen en/of prodrugs, en hydraten of solvaten van de verbindingen, zouten, en/of prodrugs, alsmede alle stereoisomeren, tautomeren en isotoop gelabelde verbindingen.

#### Beknopte beschrijving van de tekeningen

Figuur (1) toont het röntgendiffractiepatroon van een monster van kristallijne Vorm A van de titelverbinding van Voorbeeld (1). Het monster werd bereid zoals beschreven in Voorbeeld (1c).

Figuur (2) toont het röntgendiffractiepatroon van een monster van kristallijne Vorm B van de titelverbinding van Voorbeeld (1). Het monster werd bereid zoals beschreven in Voorbeeld (1d).



De poederdiffractiepatronen werden opgenomen op een Bruker D5000 poederröntgendiffractometer. De D5000 was uitgerust met een koperstraling en Solex vastestofdetector. De D5000 paste theta/2 theta-geometrie toe. Het spleetsysteem toegepast om de lijnbron te produceren één 1,0 mm spleet voor monster en twee spleten na monster (1,0 en 0,6 mm). De monsters werden gescand van 3,0 tot 4,0 graden in 2 theta. De stapgrootte was 0,04 graden en elke stap werd 1 seconde opgenomen.

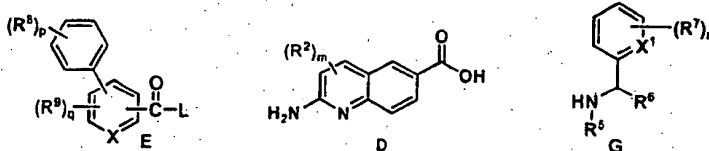
10

Gedetailleerde beschrijving van de uitvinding

In de bespreking die volgt, zijn bepaalde gebruikelijke chemische afkortingen en acroniemen toegepast welke omvatten: UHP (ureum-waterstofperoxideadduct), PyBroP (broom-tris-pyrrolidino-fosfoniumhexafluorfosfaat), BOC (tert-butoxycarbonyl), EtOAc (ethylacetaat), NaH (natriumhydride), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (natriumtriacetoxyboorhydride), HOBT (1-hydroxybenzotriazool), EDC (1-ethyl-3-(dimethylamino-propyl)-carbodiimidehydrochloride) en THF (tetrahydrofuran).

De onderhavige verbindingen kunnen worden gezien als zijnde bestaande uit een centrale chinolinekern en linker- en rechteraanhangsels waarvan de afzonderlijke bestanddelen hieronder worden voorgesteld door respectievelijk verbindingen D, E en G:

30



35

Bereiding van de onderhavige verbindingen kan verlopen door het combineren van E en D, vervolgens toevoegen van G

aan E-D. Alternatief kunnen D en G worden gecombineerd om D-G te geven, welke vervolgens wordt gecombineerd met E.

Schema Ia hieronder illustreert één middel voor het bereiden van verbindingen met Formule (I) waarbij  
 5  $-C(R^3)(R^4)-C(O)-$  is en  $R^1 R^{1a}$  is. De overeenkomstige verbindingen waarbij  $R^1 R^b$  is kunnen vergelijkbaar worden bereid door verbinding (E) in het schema hieronder te model-  
 leren volgens  $R^{1b}$  in plaats van  $R^{1a}$  zoals hieronder beschreven.

10

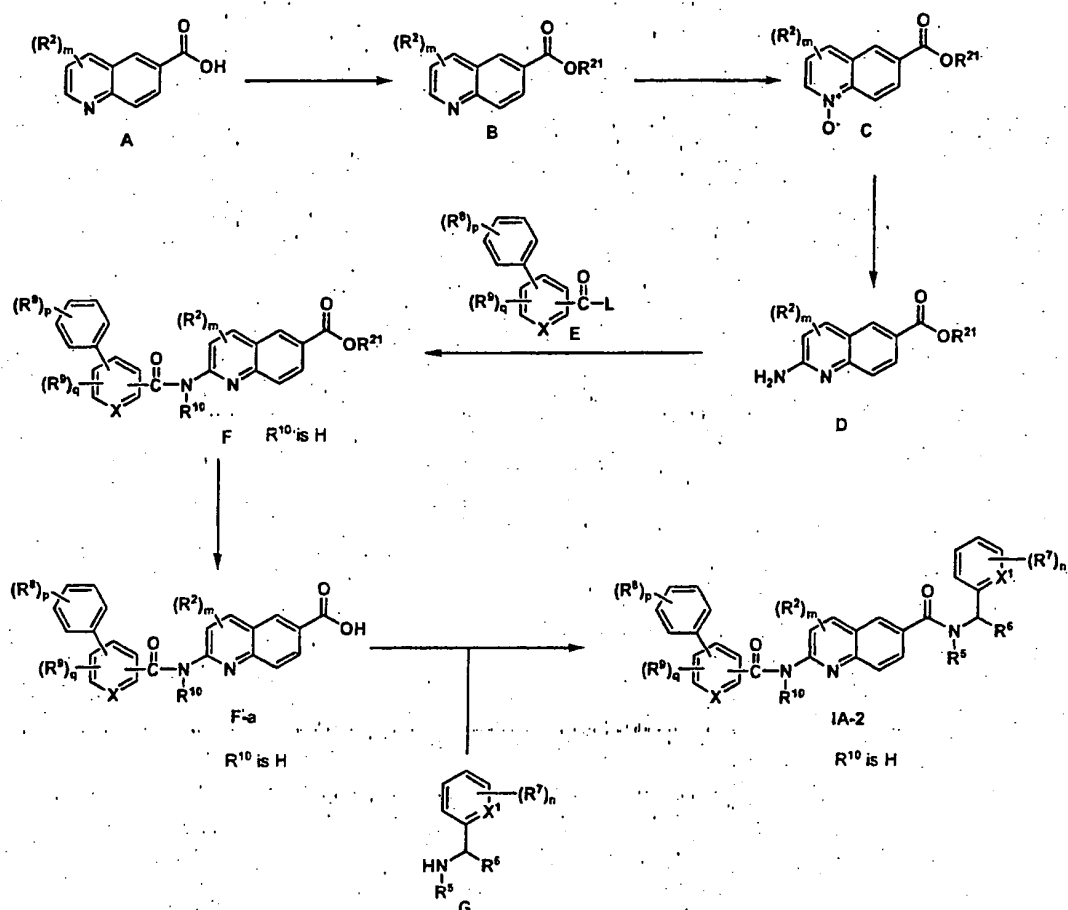
15

20

25

30

35



Schema Ia

De carbonzuurfunctionaliteit in het chinolinecarbon-  
zuur (A) wordt beschermd met behulp van algemeen in de  
techniek bekende standaard carbonzuurbeschermingsprocedu-  
res, b.v. door vorming van de overeenkomstige ester, om  
5 verbinding (B) te geven. Bijvoorbeeld kan de benzylester  
( $R^{21}$  is benzyl in (B)) worden bereid door een oplossing van  
verbinding (A) in EtOAc bij kamertemperatuur te behandelen  
met 1,1'-carbonyldiimidazool om het geactiveerde, imidazo-  
lidederivaat van (A) te produceren, vervolgens benzylalco-  
10 hol aan het reactiemengsel toe te voegen.

De oxidatie van verbinding (B) tot het overeenkomstige  
N-oxide, verbinding (C) kan worden uitgevoerd met be-  
hulp van algemeen in de techniek bekende procedures. Bij-  
voorbeeld verschaft de tert-butylester van (B) na behande-  
15 ling met peroxytrifluorazijnzuur, gegenereerd uit triflu-  
orazijnzuuranhydride en UHP, het overeenkomstige tert-  
butylesterderivaat van (C). Vergelijkbaar geeft toevoeging  
van de benzylester van (B) aan een mengsel van UHP en  
ftaalzuuranhydride in methyleenchloride onder een inerte  
20 atmosfeer bij kamertemperatuur de overeenkomstige benzy-  
lester van (C).

Het N-oxide (C) wordt behandeld met een sulfonylchloride,  
bij voorkeur p-tolueensulfonylchloride, om het over-  
eenkomstige sulfonaatderivaat te produceren, en het reac-  
25 tiemengsel wordt vervolgens behandeld met een bron van am-  
moniak, b.v. waterig ammoniumhydroxide of ammoniak in me-  
thanol om de 2-aminochinolineverbinding (D) te geven. Al-  
ternatief kan de ammoniak in situ in een organisch oplos-  
middel worden geproduceerd uit een ammoniumzout en een ge-  
30 schikte base. Bijvoorbeeld wordt, waar  $R^{21}$  benzyl is, het  
verbinding (C)-sulfonylchloridereactiemengsel zeer lang-  
zaam onder een inerte atmosfeer toegevoegd aan een suspen-  
sie van ammoniumchloride in methyleenchloride en  
triethylamine onder adequaat koelen om de resulterend exo-  
35 therm te beheersen en de temperatuur rond het traject van  
25 tot 30°C te houden om verbinding (D) te geven waarbij  
 $R^{21}$  benzyl is.

De groep "L" in verbinding (E) is -OH of een vertrekkende groep ("LG") zoals een chlooratoom of een N-imidazoolgroep. Het geactiveerde carbonzuur (E), waarbij L LG is, kan gemakkelijk worden bereid uit het overeenkomstige carbonzuur met behulp van materialen en werkwijzen die algemeen bekend zijn in de techniek. Bijvoorbeeld is de zuurchlorideverbinding (E) waarbij X -C(R<sup>a</sup>)- is en R<sup>b</sup> een eventuele substituent op de fenyl is worden bereid uit het overeenkomstige carbonzuur door behandeling met, bijvoorbeeld, oxalylchloride of sulfonylchloride. De overeenkomstige verbinding (E) waarbij L een N-imidazoolgroep is, kan worden bereid door de reactie van het overeenkomstige vrije zuur (E) met 1,1'-carbonyldiimidazool. De carbonzuren van (E) waarbij X -C(R<sup>a</sup>)- is zijn commercieel verkrijgbaar (b.v. 2-bifenylcarbonzuur, 4'-methyl-2-bifenylcarbonzuur en 4'-trifluormethyl-2-bifenylcarbonzuur), zijn bekend in de literatuur (b.v. Europees octrooischrift nr. EP 0.059.983), of kunnen gemakkelijk worden bereid door de vakman met behulp van materialen en werkwijzen die algemeen bekend zijn in de techniek. Bijvoorbeeld houdt een algemene synthese van zuren (E) waarbij X -C(R<sup>a</sup>)- is, Suzuki-koppeling in tussen een arylboronzuur (b.v. 4-isopropylfenylboronzuur) en een gehalogeneerd benzoëzuuresterderivaat (b.v. ethyl-2-joodbenzoaat), gevolgd door hydrolyse van de esterfunctie. Omstandigheden voor de Suzuki-koppeling omvatten het verwarmen van het boronzuur en gehalogeneerde benzoëzuurester in aanwezigheid van een base (b.v. cesiumcarbonaat, 2 equiv.) en een overgangsmetaalkatalysator (b.v. tetrakistriphenylfosfinepalladium(0), 1 mol%), in een oplosmiddel zoals 1,2-dimethoxyethaan.

Ook kunnen de zuren overeenkomend met die van verbinding (E) behalve dat de R<sup>b</sup>-dragende fenylgroep is vervangen door een (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep, b.v. 2-cyclohexylbenzoëzuur en 2-cyclopentylbenzoëzuur, worden bereid zoals beschreven door Knochel c.s. (Tetrahedron 2000, 56, 4197) waardoor ethyl-2-joodbenzoaat wordt gekoppeld met het overeenkomstige cycloalkylzinkjodide in aanwezigheid van

een nikkelkatalysator ( $\text{Ni}(\text{acac})_2$ ) om de 2-cycloalkylbenzoëzuurethylester te geven, welke vervolgens kan worden omgezet in het overeenkomstige zuur door standaard hydrolyse (b.v. waterig  $\text{LiOH}/\text{MeOH}/\text{THF}$ ).

5 De amideverbinding (F) waarbij  $\text{R}^{10}$  H is wordt gevormd door koppelen van het carbonzuur (E) met de aminoverbinding (D). De koppeling kan worden bereikt met behulp van een aantal amidebinding vormende werkwijzen en reagentia goed gevestigd in de chemische literatuur. Een voorkeurs-  
10 procedure omvat combinatie van het zuur van (E) met de aminoverbinding (D) in aanwezigheid van overmaat 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide en overmaat 4-dimethylaminopyridine opgelost in methyleenchloride. Een andere voorkeurswerkwijze voor koppelen van het zuur van  
15 (E) met de aminoverbinding (D) houdt in reactie tussen (D) en het zuurchloride van (E). De reactie wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een base (b.v. pyridine) met behulp van een oplosmiddel zoals methyleenchloride. Werkwijzen en reagentia (b.v. oxalylchloride) voor het bereiden van het  
20 zuurchloride afgeleid van E zijn de vakman algemeen bekend.

Alternatief kan de koppelingsstap en de stap waarin het geactiveerde carbonzuur van (E) (L is een LG) worden bereid uit het zuur van (E) (L is -OH) in bepaalde geval-  
25 len worden uitgevoerd in dezelfde pot. Bijvoorbeeld toevoeging, als een vaste stof, van amine (D) waarbij  $\text{R}^{21}$  benzyl is aan het productmengsel gevormd door de reactie van het vrije zuur van (E) met 1,1'-carbonyldiimidazool in THF, en verwarmen van het reactiemengsel tot terugvloei-  
30 kooktemperatuur geeft verbinding (F) waarbij  $\text{R}^{10}$  H is en  $\text{R}^{21}$  benzyl is.

De ester beschermende groep in verbinding (F) kan worden verwijderd om het carbonzuur (F-a) of een zout daarvan te geven door verzeppen. Bijvoorbeeld geeft behan-  
35 deling van een mengsel van verbinding (F) waarbij  $\text{R}^{21}$  benzyl is in 2-propanol met een waterige oplossing van kaliumhydroxide, en verwarmen van het reactiemengsel tot te-

rugvloeikooktemperatuur het kaliumzout van verbinding (F-a) waarbij  $R^{10}$  H is. De benzylester van verbinding (F) kan ook worden ontschermd door hydrogeneren met behulp van conventionele hydrogeneringsprocedures. Alternatief kan dit, in een voorbeeld waar de beschermende groep een tert-butylester is, worden gehydrolyseerd met sterk zuur zoals trifluorazijnzuur of een oplossing van chloorwaterstofzuur.

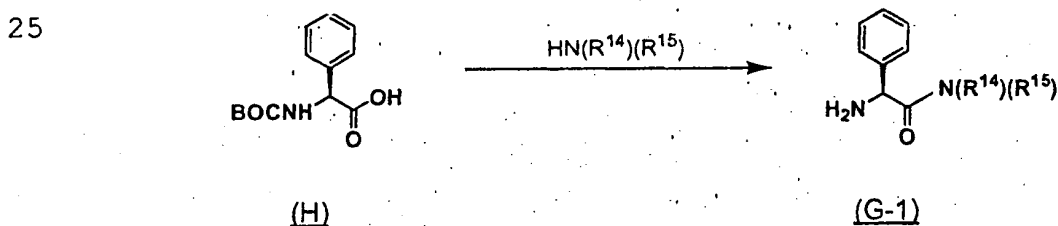
Verbindingen met Formule (F) of (F-a) waarbij  $R^{10}$  alkyl is kunnen worden bereid door verbinding (F) of (F-a) onder standaardomstandigheden te alkyleren. Bijvoorbeeld kan verbinding (F-a) waarbij  $R^{10}$  methyl is worden bereid door een oplossing van (F-a) ( $R^{10}$  is H) te behandelen in toluen met dimethylsulfaat in aanwezigheid van kaliumcarbonaat, kaliumhydroxide en tetrabutylammoniumsulfaat zoals beschreven in de Voorbeeldensectie voor de bereiding van het tussenproduct 2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur.

De koppeling van tussenproducten (F-a) en (G) tot de uiteindelijke verbinding (IA-2) kan worden uitgevoerd met behulp van conventionele amidierungsprocedures, algemeen bekend in de techniek zoals, bijvoorbeeld, die beschreven in PCT-octrooiaanvraag publicatienr. WO 03/002533. Bij één werkwijze wordt een base zoals diisopropylethylamine in de koude toegevoegd aan een oplossing van verbindingen (F-a), (G), HOBT en een koppelingsmiddel zoals EDC in een organisch oplosmiddel zoals methyleenchloride om het uiteindelijke productamide (IA-2) te geven. Alternatief kan het kaliumzout van verbinding (F-a) worden omgezet in een gemengd anhydride, bijvoorbeeld door behandeling van het kaliumzout in EtOAc en TEA in de koude met een oplossing van isopropylchloorformiaat in toluen gevolgd door het reactiemengsel te laten opwarmen tot kamertemperatuur. Aan dit reactiemengsel wordt een oplossing van verbinding (G) in EtOAc in de koude (b.v.  $\sim -20^{\circ}\text{C}$ ) toegevoegd om verbinding (IA-2) te geven. Na opwerken kan het voordelig zijn om het product uit het reactiemengsel te kristalliseren (na op-

losmiddelvevanging tot ethanol via azeotrope destillatie van EtOAc en toluen met ethanol) in aanwezigheid van een aminebase zoals waterig ammoniumhydroxide om alle overblijvende verbinding (F-a) uitgangsmateriaal te verwijderen.

Geschikt gesubstitueerd tussenproduct (G) waarbij het koolstofatoom waaraan  $R^6$  is bevestigd chiraal of racemisch is kan worden bereid met behulp van algemeen in de techniek bekende conventionele procedures (zie, bijvoorbeeld, WO 03/002533 hierboven en Amerikaans octrooischrift nr. 6.369.075).

Verbinding (G) waarbij  $R^6$   $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$  is,  $n = 0$  is,  $R^5$  H of  $-CH_3$  is en  $X^1$   $-CH-$  is (verbinding (G-1)) kan geschikt worden bereid uit commercieel verkrijgbare Boc-fenylglycines door behandeling met  $HN(R^{14})(R^{15})$  en een koppelingsmiddel zoals PyBroP in aanwezigheid van een base zoals diisopropylethylamine gevolgd door verwijdering van de BOC beschermende groep zoals geïllustreerd in de onderstaande vergelijking voor de omzetting van (H) in (G-1). Andere  $R^5$ -substituenten kunnen worden ingebracht door reductieve aminering door behandelen van (G-1) met een geschikt aldehyde of keton en een reductiemiddel zoals  $NaBH(OAc)_3$ .



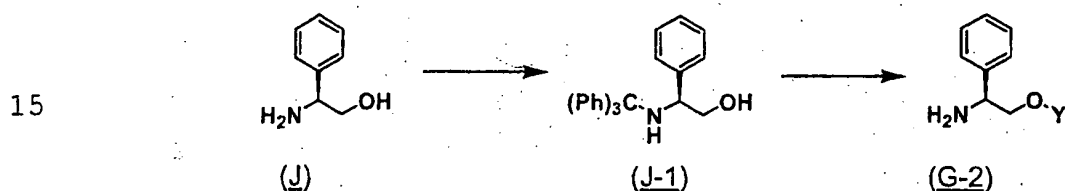
Verbinding (G) waarbij  $R^6$   $-CO_2R^{20}$  is kan worden bereid door veresteren van geschikt gesubstitueerd (H) met  $R^{20}OH$  en verwijderen van de BOC beschermende groep.

Verbinding (G) waarbij  $R^6$   $-CH_2-W-Y$  is kan worden bereid zoals geïllustreerd in de onderstaande vergelijkingen

voor de verbinding waarbij W -O- is, n 0 is, R<sup>5</sup> H is en X<sup>1</sup> -CH- is (verbinding (G-2)). Verbinding (J), welke commercieel verkrijgbaar is, wordt behandeld met trifenylmethylchloride in aanwezigheid van triethylamine in een organisch oplosmiddel zoals dichloormethaan om de aminebeschermd

5 nisch oplosmiddel zoals dichloormethaan om de aminebeschermd verbinding (J-1) te geven, welke vervolgens wordt behandeld met een Y-halogenide in aanwezigheid van een base (b.v. NaH) in een organisch oplosmiddel (b.v. THF) om, na verwijdering van de trifenylmethylgroep door

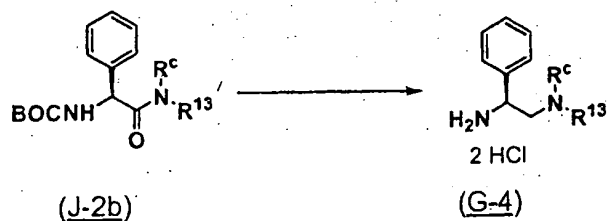
10 behandeling met zuur (b.v. 4 M HCl/dioxaan) verbinding (G-2) te geven.



20 Verbinding (G) waarbij R<sup>6</sup> -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>) is kan worden bereid zoals geïllustreerd in de onderstaande vergelijking voor de verbinding waarbij N 0 is, R<sup>5</sup> H is en X<sup>1</sup> -CH- is (verbinding (G-4)). Verbinding (J-2b) kan worden bereid uit verbinding (H) op een wijze analoog aan die hierboven be-

25 schreven voor de bereiding van verbinding (G-1) uit (H). Verbinding (J-2b) wordt gereduceerd door behandeling met, bijvoorbeeld, lithiaaluminiumhydride in THF om, na verwijdering van de BOC beschermende groep, het amine (G-4) te geven.

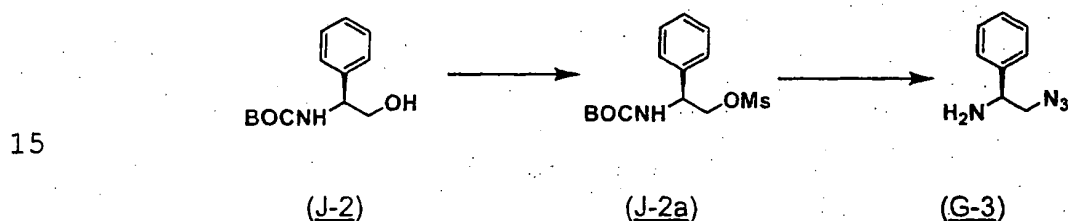
30



35



Een alternatieve werkwijze voor het maken van bepaalde van de verbindingen met Formule (I) waarbij  $R^6$ - $\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$  is verloopt via het azide in tussenproduct (G-3), dat kan worden bereid zoals geïllustreerd in de onderstaande vergelijkingen. Een oplossing van verbinding (J-2) en triethylamine in methyleenchloride wordt behandeld met methaansulfonylchloride in de koude om de overeenkomstige methaansulfonaatester (J-2a) te geven, welke na behandeling met natriumazide in dimethylsulfoxide het azide (G-3) levert.

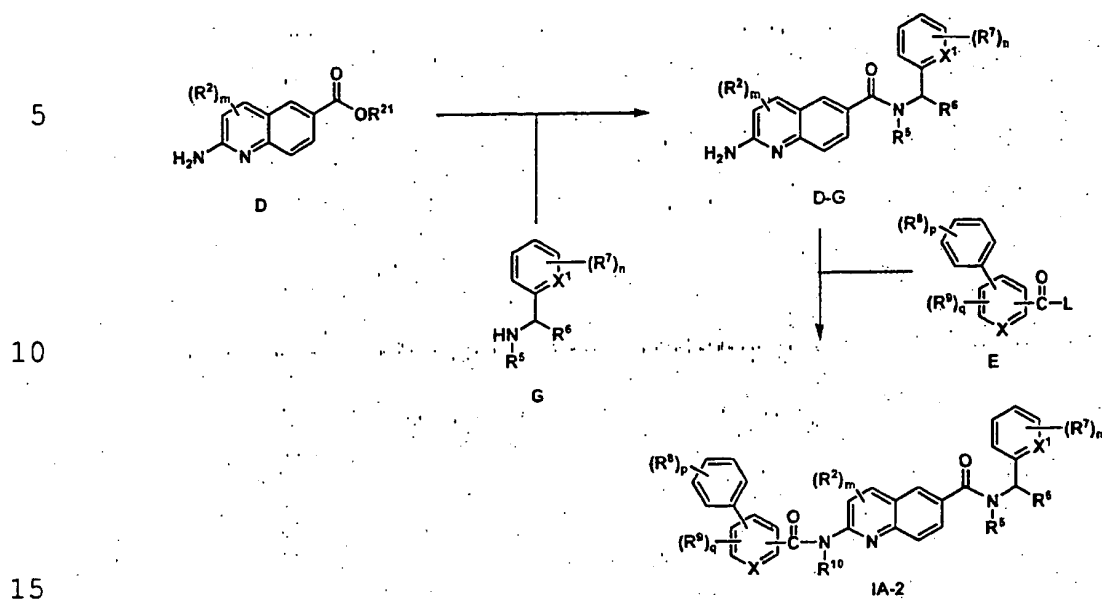


20        Verbinding (G-3) kan worden gekoppeld met het geschikt gesubstitueerde chinoline-6-carbonzuurderivaat (F-a) om het overeenkomstige amideadduct te geven waarbij  $R^6$ - $\text{CH}_2\text{N}_3$  is. Behandeling met trifenylfosfine, vervolgens met natriumhydroxide (1 N oplossing) geeft de overeenkomstige

25         $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ -verbinding welke geschikt kan worden gederivatiiseerd om verbindingen met Formule (I) te verschaffen waarbij  $R^6$ - $\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$  is (zie, bijvoorbeeld, Voorbeelden 5 en 6 hieronder).

30        Schema Ib hieronder illustreert een alternatieve werkwijze voor het bereiden van verbindingen met Formule (I) waarbij  $-\text{C}(R^3)(R^4)-\text{C}(O)-$  is en  $R^1$   $R^{1a}$  is. Zoals hierboven, kunnen de overeenkomstige verbindingen waarbij  $R^1$   $R^{1b}$  is vergelijkbaar worden bereid door verbinding (E) in het onderstaande schema te vormen volgens  $R^{1b}$  in plaats van

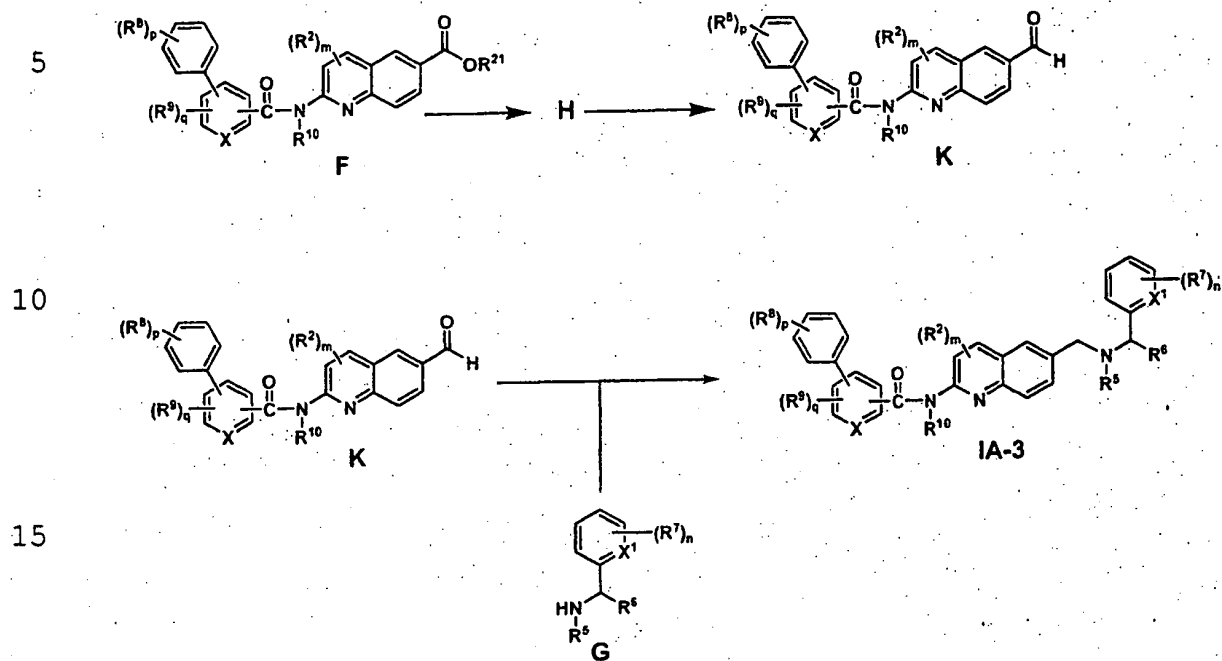
35         $R^{1a}$ .



Schema Ib

De verbinding (D) zuur ( $R^{21}$  is H) of een zout van het zuur (b.v.  $R^{21}$  is een kation zoals  $K^{(+)}$ ) kan worden gekoppeld met verbinding (G), onder omstandigheden vergelijkbaar met die hierboven beschreven voor de koppeling van verbinding (F-a) met (G) in Schema Ia, om verbinding (D-G) te geven. Vergelijkbaar kan verbinding (D-G) vervolgens worden gekoppeld met verbinding (E) (L is -OH of LG) onder amideringsomstandigheden vergelijkbaar met die hierboven beschreven voor de koppeling van verbinding (D) met (E) in Schema Ia, om product (IA-2) te geven.

De verbindingen met Formule (I) waarbij  $R^3$  en  $R^4$  elk H zijn kunnen worden bereid zoals geïllustreerd in Schema II hieronder.



Schema II

De esterfunctionaliteit in verbinding (F) wordt gereduceerd, bijvoorbeeld met diisobutylaluminiumhydride in een organisch oplosmiddel zoals THF, om de overeenkomstige alcohol (H) te geven, welke wordt geoxideerd, bijvoorbeeld met Dess Martin perjodinaan in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, om het overeenkomstige aldehyde (K) te geven. Het aldehyde (K) werd gecombineerd met tussenproduct (G) in aanwezigheid van een reductiemiddel zoals natriumtriacetoxiboorhydride om de verbinding met Formule (I) te geven waarbij R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> elk H zijn, verbinding (IA-3) in Schema II.

Conventionele werkwijzen en/of technieken van scheiding en zuivering, de vakman bekend, kunnen worden toegepast om de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding, alsmede de diverse daaraan verwante tussenproducten, te isoleren. Dergelijke technieken zullen de vakman algemeen bekend zijn en kunnen bijvoorbeeld alle typen chromatogra-

5      fie (hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC), kolomchromatografie met behulp van gebruikelijke adsorbentia zoals silicagel, en dunnelaagchromatografie), omkristallisatie, en differentiële (d.w.z. vloeistof-vloeistof) extractie-technieken omvatten.

10      De verbindingen en tussenproducten volgens de uitvinding die basisch van aard zijn zijn in staat tot het vormen van een ruime verscheidenheid aan zouten met diverse anorganische en organische zuren. De zouten kunnen in situ worden bereid tijdens de uiteindelijke isolatie en zuivering van een verbinding, of door het afzonderlijk laten reageren van de verbinding met een geschikt organisch of anorganisch zuur en het aldus gevormde zout te isoleren.

15      Representatieve farmaceutisch aanvaardbare zuuradditie-zouten van de onderhavige verbindingen omvatten hydrochloride-, hydrobromide-, hydrojodide-, nitraat-, sulfaat-, bisulfaat-, fosfaat-, zuurfosfaat-, isonicotinaat-, acetaat-, lactaat, salicylaat-, citraat-, zuur citraat-, tartraat-, pantothenaat-, bitartraat-, ascorbaat-, succinaat-,  
20      , maleaat-, gentisinaat-, fumarat-, gluconaat-, glucuronaat-, saccharaat-, formiaat-, benzoaat-, glutamaat-, methaansulfonaat-, ethaansulfonaat-, benzeensulfonaat-, p-tolueensulfonaat-, pamoaat-, palmitaat-, malonaat-, steeraat-, lauraat-, malaat-, boraat-, hexafluorfosfaat-, naf-  
25      tylaat-, glucoheptonaat-, lactobionaat- en laurylsulfo-naatzouten en dergelijke. Een voorkeurszout van de verbindingen is het hydrochloridezout.

30      Bepaalde van de verbindingen en tussenproducten volgens de uitvinding zijn zuur van aard en zijn in staat tot het vormen van zouten met basen. De zouten kunnen kationen omvatten gebaseerd op de alkali- en aardalkalimetalen, zoals natrium, lithium, kalium, calcium, magnesium en dergelijke, alsmede ammonium, quaternair ammonium en 1°, 2° of  
35      3° amine-afgeleide kationen waaronder, maar niet beperkt tot, ammonium, tetramethylammonium en tetraethylammonium en kationen afgeleid van methylamine, ethylamine, dime-thylamine, trimethylamine, triethylamine, en dergelijke.

Zie, b.v. Berge, c.s., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).  
Natrium- en kaliumzouten hebben de voorkeur.

De onderhavige uitvinding omvat ook prodrugs van de  
verbindingen met Formule (I). Zoals hierin gebruikt, bete-  
5 kent de term "prodrug" en verbinding die in vivo wordt ge-  
transformeerd om een verbinding met Formule (I) of een  
farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat van de  
verbinding te geven. De transformatie kan opgeven via di-  
verse mechanismen, zoals door hydrolyse in bloed. Een be-  
10 spreking van de toepassing van prodrugs wordt verschaft  
door T. Higuchi en W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery  
Systems", band 14 van de A.C.S. Symposium Series; in Bio-  
reversible Carriers in Drug Design, red. Edward B. Roche,  
American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,  
15 1987; in Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115; en  
in J. Med. Chem. 1996, 39, 10.

Bijvoorbeeld kan, waar een verbinding volgens de on-  
derhavige uitvinding een carbonzuur functionele groep be-  
vat, een prodrug een ester omvatten, gevormd door de ver-  
20 vanging van het waterstofatoom van de zuurgroep door een  
groep zoals (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkanoyloxymethyl, 1-  
(alkanoyloxy)ethyl met 4 tot 9 koolstofatomen, 1-methyl-1-  
(alkanoyloxy)-ethyl met 5 tot 10 koolstofatomen, alkoxy-  
carbonyloxymethyl met 3 tot 6 koolstofatomen, 1-  
25 (alkoxycarbonyloxy)ethyl met 4 tot 7 koolstofatomen, 1-  
methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl met 5 tot 8 koolstofato-  
men, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl met 3 tot 9 koolstof-  
atomen, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl met 4 tot 10  
koolstofatomen, 3-ftalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-  
30 butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl  
(zoals β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N,N-  
di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylcarbamoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl en piperidino-, pyrro-  
lidino- of morfolino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl.

Vergelijkbaar kan, waar een verbinding volgens de on-  
35 derhavige uitvinding een alcohol functionele groep bevat,  
een prodrug worden gevormd door vervanging van het water-  
stofatoom van de alcoholgroep door een groep zoals (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)alkanoyloxymethyl, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyloxy)ethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyl, α-amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyl, arylacyl en α-aminoacyl, of α-aminoacyl-α-aminoacyl, waarbij elke α-aminoacylgroep onafhankelijk wordt gekozen uit de natuurlijk voorkomende L-aminozuren, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub> of glycosyl (de rest resulterend uit de verwijdering van een hydroxylgroep van de hemiacetaalvorm van een koolhydraat).

Waar een verbinding volgens de onderhavige uitvinding een amine functionele groep bevat, kan een prodrug worden gevormd door de vervanging van een waterstofatoom in de aminegroep door een groep zoals R-carbonyl-, RO-carbonyl-, NRR'-carbonyl- waarbij R en R' elk onafhankelijk (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, benzyl zijn, of R-carbonyl een natuurlijk α-aminoacyl of natuurlijk α-aminoacyl-natuurlijk α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' waarbij Y' H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl of benzyl is, -C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub> waarbij Y<sub>0</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is en Y<sub>1</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl is, carboxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl of mono-N- of di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylaminoalkyl, -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub> waarbij Y<sub>2</sub> H of methyl is en Y<sub>3</sub> mono-N- of di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, morfolino, piperidin-1-yl of pyrrolidin-1-yl.

Vele van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding bevatten één of meer asymmetrische of chirale centra, en dergelijke verbindingen komen derhalve voor in verschillende stereoisomere vormen (b.v. enantiomeren en diastereoisomeren). Er wordt bedoeld dat alle stereoisomere vormen van de tussenproducten en verbindingen volgens de onderhavige uitvinding alsmede mengsels daarvan, waaronder racemische mengsels, welke eigenschappen bezitten nuttig bij de behandeling van de hierin besproken aandoeningen of tussenproducten zijn nuttig bij de bereiding van verbindingen met dergelijke eigenschappen, een deel vormen van de onderhavige uitvinding. Bovendien omvat de onderhavige uitvinding alle geometrische isomeren en atropisome-

ren. Als bijvoorbeeld een tussenproduct of verbinding volgens de onderhavige uitvinding een dubbele binding of een geanelleerde ring bevat, worden zowel de cis- als transvormen, alsmede mengsels, omvat binnen de omvang van de  
5 uitvinding.

Diastereomere mengsels kunnen in hun afzonderlijke diastereoisomeren worden gescheiden op basis van hun fysisch-chemische verschillen met behulp van de vakman algemeen bekende werkwijzen, zoals door chromatografie en/of  
10 fractionele kristallisatie. Enantiomeren kunnen worden gescheiden door toepassing van een chirale HPLC-kolom. Deze kunnen ook worden gescheiden door het enantiomere mengsel om te zetten in een diastereomeer mengsel door reactie met  
15 hulpmiddel zoals een chirale alcohol of Mosher's zuurchloride), scheiden van de diastereoisomeren en omzetten (b.v. hydrolyseren) van de afzonderlijke diastereoisomeren in de overeenkomstige zuivere enantiomeren.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding  
20 kunnen voorkomen in ongesolvateerde alsmede gesolvateerde vormen met farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelen zoals water, ethanol en dergelijke, en zowel gesolvateerde als ongesolvateerde vormen worden omvat binnen de omvang van de uitvinding.

25 Een aantal van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding en tussenproducten daarvoor vertonen tautomerie en kunnen derhalve voorkomen in verschillende tautomere vormen onder bepaalde omstandigheden. Alle dergelijke vormen (b.v. alle keto-enol- en imine-enaminevormen) zijn  
30 binnen de omvang van de uitvinding. De beschrijving van elke bepaalde tautomere vorm in elk van de structuurformules hierin is niet bedoeld beperkend te zijn in opzicht van die vorm, maar is bedoeld representatief te zijn voor de gehele tautomere reeks.

35 De onderhavige uitvinding omvat ook isotoop-gelabelde verbindingen welke identiek zijn aan de verbindingen met Formule (I) of tussenproducten daarvoor behalve voor het

feit dat één of meer atomen zijn vervangen door een atoom met een atoommassa of massagetal verschillend van de atoommassa of het massagetal gewoonlijk gevonden in de natuur. Voorbeelden van isotopen die kunnen worden opgenomen  
5 in de tussenproducten of verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, koolstof, stikstof, zuurstof, fosfor, zwavel, fluor, jood en chloor, zoals respectievelijk  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  en  $^{36}\text{Cl}$ .

10 Isotoop gelabelde verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen in het algemeen worden bereid door het volgen van procedures analoog aan die beschreven in de Schema's en/of in de Voorbeelden hierin door een isotoop gelabeld reagens te substitueren voor een niet-isotoop ge-  
15 labeld reagens.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding remmen MTP/Apo B uitscheiding, en zijn derhalve nuttig bij het behandelen of voorkomen van elk van de ziekte-toestanden of aandoeningen waarin Apo B, serumcholesterol en/of  
20 triglycerideniveaus zijn verhoogd. Dergelijke ziekte-toestanden of aandoeningen omvatten zwaarlijvigheid, atherosclerose, pancreatitis, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie en diabetes. De onderhavige uitvinding is ook nuttig bij het behandelen of be-  
25 strijden van niet-zwaarlijvige overgewichtsaandoeningen en normaal gewichtsaandoeningen waar gewichtsregeling of beheer wordt gewenst om te voorkomen dat zich een zwaarlijvigheid- overgewichtsaandoening ontwikkelt, of om juist een optimaal, gezond gewicht te handhaven. Ook zijn de  
30 verbindingen volgens de onderhavige uitvinding nuttig bij het behandelen of voorkomen van de ziekten en aandoeningen die klinische gevolgen zijn van de hierboven genoemde ziekten of aandoeningen. Bovendien zijn de onderhavige verbindingen nuttig bij de behandeling of preventie van  
35 elke aandoening waarbij het gewenst is om voedingsinname te verminderen.



Derhalve verschaft de onderhavige uitvinding werkwijzen van behandeling of preventie van dergelijke ziekte-toestanden of aandoeningen bij een dier welke omvat het toedienen aan het dier van een verbinding met Formule (I),  
5 bij voorkeur een therapeutisch effectieve hoeveelheid daarvan. Een subgroep die de voorkeur heeft van de hierboven beschreven ziekte-toestanden of aandoeningen is atherosclerose, zwaarlijvigheid, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie en diabetes alsmede  
10 niet-zwaarlijvige overgewichtsaandoeningen.

De onderhavige uitvinding zal in het algemeen worden toegediend in de vorm van een farmaceutisch preparaat. Dienovereenkomstig verschaft de onderhavige uitvinding ook farmaceutische preparaten omvattende een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met Formule (I)  
15 gemengd met een farmaceutisch aanvaardbare drager of verdunningsmiddel, alsmede werkwijzen van behandeling of preventie van ziekte-toestanden of aandoeningen die worden gemoduleerd door MTP of Apo B uitscheidingsremmers bij een  
20 dier, welke omvat het toedienen aan het dier van een dergelijk farmaceutisch preparaat.

De verbindingen met Formule (I) en preparaten die deze bevatten zijn ook nuttig bij de bereiding van een geneesmiddel voor de hierin beschreven therapeutische toepassingen.  
25

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden toegediend aan een patiënt op doseringsniveaus in het traject van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 3000 mg per dag. De dosering voor een mens is ongeveer 1 mg tot  
30 ongeveer 1000 mg per dag; bij voorkeur ongeveer 1 mg tot ongeveer 500 mg per dag; met meer voorkeur ongeveer 1 mg tot ongeveer 250 mg per dag; met de meeste voorkeur ongeveer 1 mg tot ongeveer 100 mg per dag; in het algemeen ongeveer 1 mg tot ongeveer 50 mg per dag. De specifieke dosering en het specifieke doseringstraject die kunnen worden toegepast hangen af van een aantal factoren, waaronder  
35 de leeftijd en het gewicht van de patiënt, de wijze van

toediening, de ernst van de aandoening of ziekte die wordt behandeld, en de farmacologische activiteit van de verbinding die wordt toegediend. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een bepaalde patiënt is  
5 ruim binnen de gebruikelijke vaardigheid in de techniek.

De verbindingen volgens deze uitvinding kunnen worden toegepast samen met andere farmaceutische middelen voor de behandeling van de hierin beschreven ziekte-toestanden of aandoeningen. Derhalve worden werkwijzen van behandeling  
10 die inhouden het toedienen van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding in combinatie met andere farmaceutische middelen ook verschaft door de onderhavige uitvinding.

Geschikte farmaceutische middelen die kunnen worden  
15 toegepast in combinatie met de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding omvatten andere anti-zwaarlijvigheidsmiddelen zoals cannabinoïde-1 (CB-1) antagonisten (zoals rimonabant),  $11\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase-1 ( $11\beta$ -HSD type 1) remmers, peptide YY (PYY) en PYY-  
20 agonisten (zoals PYY<sub>3-36</sub> of analogen of derivaten daarvan), MCR-4-agonisten, cholecystokinine-A (CCK-A) agonisten, monoamineheropnameremmers (zoals sibutramine), sympathomimetische middelen,  $\beta_3$  adrenergische receptoragonisten, dopaminereceptoragonisten (zoals bromocriptine), melanocytstimulerend hormoon receptoranalogen, 5HT<sub>2c</sub> receptoragonisten, melanine concentrerend hormoonantagonisten, leptine (het OB-proteïne), leptineanalogen, leptinereceptoragonisten, galanineantagonisten, lipaseremmers (zoals tetrahydrolipstatine, d.w.z. orlistat), anorectische midde-  
25 len (zoals een bombesineagonist), neuropeptide-Y receptorantagonisten (b.v. NPY Y5 receptorantagonisten), thyromimetische middelen, dehydro-epiandrosteron of een analoog daarvan, glucocorticoïdereceptoragonisten of antagonisten, orexinereceptorantagonisten, glucagon-achtige peptide-1  
30 receptoragonisten, ciliaire neurotrofe factoren (zoals Axokine™ verkrijgbaar bij Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY en Procter & Gamble Company, Cincinnati,

OH), menselijk agouti-gerelateerd proteïne (AGRP) remmers, ghrelinerceptorantagonisten, histamine 3 receptorantagonisten of inverse agonisten, neuromedine U receptoragonisten en dergelijke.

5 De verbindingen volgens deze uitvinding kunnen ook worden toegepast samen met andere farmaceutische middelen (b.v. LDL-cholesterol verlagende middelen, triglyceride verlagende middelen) voor de behandeling van de hierin beschreven ziekte/aandoeningen. Bijvoorbeeld kunnen de onderhavige verbindingen worden toegepast in combinatie met  
10 een HMG-CoA reductaseremmer, een HMG-CoA synthaseremmer, een remmer van HMG-CoA reductase genexpressie, een squaleensynthetaseremmer, een squaline-epoxidaseremmer, een squalinecyclaseremmer, een gecombineerde squaline-epoxidase/cyclaseremmer, een cholesterol synthaseremmer, een cholesterolabsorptieremmer zoals Zetia<sup>TM</sup> (ezetimibe), een CETP-remmer, een PPAR-modulator of ander cholesterol verlagend middel zoals een fibraat, een ionenwisselaarhars, een antioxidant, een ACAT-remmer of een galzuursequestrant. Andere farmaceutische middelen toepasbaar in de  
20 praktijk van het combinatieaspect van de uitvinding omvatten galzuurheropnameremmers, ileale galzuurtransporteremmers, ACC-remmers, antihoge bloeddrukmiddelen (zoals Norvasc®), diuretica, knoflookextractpreparaten, galzuursequestranten, antibiotica, antidiabetica, en anti-ontstekingsmiddelen zoals aspirine of, bij voorkeur, een anti-ontstekingsmiddel dat cyclooxygenase-2 (Cox-2) in een grotere mate remt dan dat dit cyclooxygenase-1 (Cox-1) remt zoals celecoxib (Amerikaans octrooischrift nr. 5.466.823), valdecoxib (Amerikaans octrooischrift nr. 5.633.272, paracoxib (Amerikaans octrooischrift nr. 5.932.598), deracoxib (CAS RN 169590-41-4), rofecoxib ((CAS RN 162011-90-7), etoricoxib (CAS RN 202409-33-4) of lumiracoxib (CAS RN 220991-20-8).

35 Antihoge bloeddrukmiddelen die de voorkeur hebben, toepasbaar bij de onderhavige uitvinding, omvatten calciumkanaalblokkers, zoals Cardizem®, Adalat®, Calan®, Carde-

ne<sup>®</sup>, Covera<sup>®</sup>, Dilacor<sup>®</sup>, DynaCirc<sup>®</sup>, Procardia XL<sup>®</sup>, Sular<sup>®</sup>, Tiazac<sup>®</sup>, Vascor<sup>®</sup>, Verelan<sup>®</sup>, Isoptin<sup>®</sup>, Nimotop<sup>®</sup>, Norvasc<sup>®</sup>, en Plendil<sup>®</sup>; angiotensine omzettend enzym (ACETONITRIL) remmers, zoals Accupril<sup>®</sup>, Altace<sup>®</sup>, Captopril<sup>®</sup>, Lotensin<sup>®</sup>, Mavik<sup>®</sup>, Monopril<sup>®</sup>, Prinivil<sup>®</sup>, Univasc<sup>®</sup>, Vasotec<sup>®</sup> en Zestril<sup>®</sup>.  
 5 HMG-CoA-reductaseremmers die de voorkeur hebben omvatten lovastatine, simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine of rivastatine; met meer voorkeur atorvastatine, in het bijzonder atorvastatine-hemicalcium.

10 De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen ook worden toegediend in combinatie met natuurlijk voorkomende substanties die werken om plasmacholesterolniveaus te verlagen. Deze natuurlijk voorkomende materialen worden gebruikelijk nutraceutica genoemd en omvatten, bij-  
 15 voorbeeld, knoflookextract, Hoodia plantextracten en niacine.

Diabetes (in het bijzonder Type II), insulineresistentie, verslechterde glucosetolerantie, of dergelijke, en elk van de diabetische complicaties zoals neuropathie, nefropathie, retinopathie of cataracten kan worden behandeld  
 20 door de toediening van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met Formule (I) in combinatie met één of meer andere middelen die nuttig zijn bij het behandelen van diabetes. Dergelijke middelen omvatten PPA-  
 25 Ry-activatoren, insuline, glycogeenfosforylaseremmers, glucosidaseremmers, amy-laseremmers, DPP-IV-remmers, aldosereductaseremmers (ARI) (b.v. zopolrestat), sorbitoldehydrogenaseremmers (SDI), biguaniden (b.v. metformin, pfenformin of buformin), insulinesecretagogen (b.v. sulfonylureums en gliniden), glitazonen, niet-glitazon PPAR $\beta$ -  
 30 agonisten, remmers van PDE5, remmers van GSK-3, glucagonantagonisten, remmers van f-1, 6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/analogen (AC 2993, ook bekend als exendine-4), insulinenabootsers (Merck natural products), PKC- $\beta$ -remmers en  
 35 AGE-brekers.

De dosering van het additionele farmaceutische middel is in het algemeen afhankelijk van een aantal factoren

waaronder de gezondheid van de patiënt die wordt behandeld, de gewenste mate van behandeling, de aard en soort van gelijktijdige therapie, indien aanwezig, en de frequentie van behandeling en de aard van het gewenste effect. In het algemeen is het doseringstraject van het additionele farmaceutische middel in het traject van ongeveer 0,001 mg tot ongeveer 100 mg per kilogram lichaamsgewicht van het individu per dag, bij voorkeur van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 10 mg per kilogram lichaamsgewicht van het individu per dag. Enige variabiliteit in het algemene doseringstraject kan echter ook vereist zijn afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt die wordt behandeld, de bedoelde route van toediening, het bepaalde anti-zwaarlijvigheidsmiddel dat wordt toegediend en dergelijke. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een bepaalde patiënt is ook ruim binnen het vermogen van de vakman met het voordeel van de onderhavige beschrijving.

Volgens de werkwijzen van behandeling van de uitvinding, wordt een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een combinatie van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en ten minste één additioneel farmaceutisch middel (hierin aangeduid als een "combinatie") toegediend aan een patiënt die een dergelijke behandeling nodig heeft, bij voorkeur in de vorm van een farmaceutisch preparaat. In het combinatieaspect van de uitvinding kunnen de verbinding volgens de onderhavige uitvinding en ten minste één ander farmaceutisch middel (b.v. een ander anti-zwaarlijvigheidsmiddel) hetzij afzonderlijk hetzij in een farmaceutisch preparaat dat beide omvat worden toegediend. Het heeft in het algemeen de voorkeur dat een dergelijke toediening oraal is.

Als een combinatie van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en ten minste één ander farmaceutisch middel bij elkaar worden toegediend, kan een dergelijke toediening achtereenvolgend in tijd of gelijktijdig zijn. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelcombinaties heeft

in het algemeen de voorkeur. Voor achtereenvolgende toediening, kunnen een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en het additionele farmaceutische middel in elke volgorde worden toegediend. Het heeft in het algemeen de voorkeur dat een dergelijke toediening oraal is. Het heeft in het bijzonder de voorkeur dat een dergelijke toediening oraal en gelijktijdig is. Als een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en het additionele farmaceutische middel achtereenvolgens worden toegediend, kan de toediening van elk met behulp van dezelfde of met behulp van verschillende werkwijzen zijn.

Volgens de werkwijzen volgens de uitvinding wordt een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een combinatie bij voorkeur toegediend in de vorm van een farmaceutisch preparaat. Dienovereenkomstig kan een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een combinatie worden toegediend aan een patiënt afzonderlijk of samen in elke conventionele orale, rectale, transdermale, parenterale (b.v. intraveneuze, intramusculaire of subcutane), intracisternale, intravaginale, intraperitoneale, topische (b.v. poeder, zalf, crème, spray of lotion), buccale of nasale doseringsvorm (b.v. spray, druppels of inhaleringsmiddel).

De verbindingen volgens de uitvinding of combinaties kunnen alleen worden toegediend maar zullen in het algemeen worden toegediend in een mengsel met één of meer geschikte farmaceutische excipiënten, adjuvanten, verdunningsmiddelen of dragers bekend in de techniek en gekozen met betrekking tot de bedoelde route van toediening en standaard farmaceutische praktijk. De verbinding volgens de uitvinding of combinatie kan worden geformuleerd om onmiddellijke, vertraagde, gemodificeerde, onderhouden, gepulseerde of geregelde afgiftdoseringsvormen te verschaffen afhankelijk van de gewenste route van toediening en de specificiteit van afgifteprofiel, in overeenstemming met therapeutische behoeftes.

Het farmaceutische preparaat omvat een verbinding volgens de uitvinding of een combinatie in een hoeveelheid in het algemeen in het traject van ongeveer 1 % tot ongeveer 75 %, 80 %, 85 %, 90 % of zelfs 95 % (op gewichtsbasis) van het preparaat, gewoonlijk in het traject van ongeveer 1 %, 2 % of 3 % tot ongeveer 50 %, 60 % of 70 %, meer frequent in het traject van ongeveer 1 %, 2 % of 3 % tot minder dan 50 % zoals ongeveer 25 %, 30 % of 35 %.

Werkwijzen voor het bereiden van diverse farmaceutische preparaten met een specifieke hoeveelheid actieve verbinding zijn de vakman bekend. Voor voorbeelden, zie Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20<sup>e</sup> uitgave 2000.

Preparaten geschikt voor parenterale injectie omvatten in het algemeen farmaceutisch aanvaardbare steriele waterige of niet-waterige oplossingen, dispersies, suspensies of emulsies, en steriele poeders voor opnieuw samenstellen tot steriele injecteerbare oplossingen of dispersies. Voorbeelden van geschikte waterige en niet-waterige dragers of verdunningsmiddelen (waaronder oplosmiddelen en vehikels) omvatten water, ethanol, polyolen (propyleenglycol, polyethyleenglycol, glycerol en dergelijke), geschikte mengsels daarvan, triglyceriden waaronder plantaardige oliën zoals olijfolie, en injecteerbare organische esters zoals ethyloleaat. Een voorkeursdrager is Miglyol® merk capryl/caprinezuurester met glycerine of propyleenglycol (b.v. Miglyol® 812, Miglyol® 829, Miglyol® 840) verkrijgbaar bij Condea Vista Co., Cranford, NJ. De juiste vloeibaarheid kan bijvoorbeeld worden gehandhaafd door de toepassing van een bekleding zoals lecithine, door het handhaven van de vereiste deeltjesgrootte in het geval van dispersies, en door de toepassing van oppervlakteactieve stoffen.

Deze preparaten voor parenterale injectie kunnen ook excipiënten bevatten zoals conserveer-, bevochtigings-, emulgeer- en disperseermiddelen.

Vaste doseringsvormen voor orale toediening omvatten capsules, tabletten, kauwgommen, zuigtabletten, pillen, poeders en meer deeltjesvormige preparaten (granules). In dergelijke vaste doseringsvormen wordt een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een combinatie gemengd met ten minste één inert excipiënt, verdunningsmiddel of drager. Geschikte excipiënten, verdunningsmiddelen of dragers omvatten materialen zoals natriumcitraat of dicalciumfosfaat en/of (a) één of meer vulmiddelen of uitbreiders (b.v. microkristallijne cellulose (verkrijgbaar Avicel™ bij FMC Corp.), zetmelen, lactose, sucrose, mannitol, kiezelzuur, xylitol, sorbitol, dextrose, calciumwaterstoffosfaat, dextrine, alfa-cyclodextrine, bèta-cyclodextrine, polyethyleenglycol, vetzuren met matige keten, titaanoxide, magnesiumoxide, aluminiumoxide en dergelijke); (b) één of meer bindmiddelen (b.v. carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelatine, Arabische gom, ethylcellulose, polyvinylalcohol, pullulan, voorgegelatiniseerde zetmeel, agar, tragacanth, alginaten, gelatine, polyvinylpyrrolidon, sucrose, acacia en dergelijke); (c) één of meer humectanten (b.v. glycerol en dergelijke); (d) één of meer desintegratiemiddelen (b.v. agar-agar, calciumcarbonaat, aardappel- of tapiocazetmeel, alginezuur, bepaalde complexe silica-ten, natriumcarbonaat, natriumlaurylsulfaat, natriumzetmeelglycolaat (verkrijgbaar als Explotab™ bij Edward Mendell Co.), verknoopte polyvinylpyrrolidon, croscarmellose-natrium A-type (verkrijgbaar als Ac-di-sol™), polyacriliekalium (een ionenwisselaarhars) en dergelijke); (e) één of meer oplosvertragers (b.v. paraffine en dergelijke); (f) één of meer absorptieversnellers (b.v. quaternaire ammoniumverbindingen en dergelijke); (g) één of meer bevochtigingsmiddelen (b.v. cetylalcohol, glycerolmonostearaat en dergelijke); (h) één of meer adsorbentia (b.v. kaolien, bentoniet en dergelijke); en/of (i) één of meer smeermiddelen (b.v. talk, calciumstearaat, magnesiumstearaat, stearinezuur, polyoxylstearaat, cetanol, talk, gehydrogeneer-



de castorolie, sucrose-esters van vetzuur, dimethylpolysiloxaan, microkristallijne was, gele bijenwas, witte bijenwas, vaste polyethyleenglycolen, natriumlaurylsulfaat en dergelijke. In het geval van capsules en tabletten kunnen  
5 de doseringsvormen ook buffermiddelen omvatten.

Vaste preparaten van een vergelijkbaar type kunnen ook worden toegepast als vulmiddelen in zachte of harde gevulde gelatinecapsules met behulp van zulke excipiënten als lactose of melksuiker, alsmede hoogmoleculaire polyethyleenglycolen, en dergelijke.  
10

Vaste doseringsvormen zoals tabletten, dragees, capsules, en granules kunnen worden bereid met bekledingen en mantels, zoals enterische bekledingen en andere algemeen bekend in de techniek. Deze kunnen ook ondoorzichtig makende middelen bevatten, en kunnen ook een zodanige samenstelling hebben dat deze de verbinding volgens de onderhavige uitvinding en/of het additionele farmaceutische middel op een vertraagde wijze afgeven. Voorbeelden van inbeddende preparaten die kunnen worden toegepast zijn polymere substanties en wassen. Het geneesmiddel kan ook in micro-ingekapselde vorm zijn, indien geschikt, met één of meer van de hierboven genoemde excipiënten.  
15  
20

Voor tabletten zal het actieve middel in het algemeen minder dan 50 % (op gewichtsbasis) van de formulering omvatten, bijvoorbeeld minder dan ongeveer 10 % zoals 5 % of 2,5 gew.%. Het overwegende gedeelte van de formulering omvat vulmiddelen, verdunningsmiddelen, desintegratiemiddelen, smeermiddelen en eventueel, smaakmiddelen. De samenstelling van deze excipiënten is algemeen bekend in de techniek. Dikwijls zullen de vulmiddelen/verdunningsmiddelen mengsels omvatten van twee of meer van de volgende bestanddelen: microkristallijne cellulose, mannitol, lactose (alle typen), zetmeel, en dicalciumfosfaat. De vulmiddel/verdunningsmiddelmengsels omvatten in het algemeen minder dan 98 % van de formulering en bij voorkeur minder dan 95 %, bijvoorbeeld 93,5 %. Desintegratiemiddelen die de voorkeur hebben omvatten Ac-di-sol<sup>TM</sup>, Ex-  
25  
30  
35

plotab<sup>TM</sup>, zetmeel en natriumlaurylsulfaat. Indien aanwezig zal een desintegratiemiddel gewoonlijk minder dan 10 % van de formulering of minder dan 5 %, bijvoorbeeld ongeveer 3 % omvatten. Een voorkeurssmeermiddel is magnesiumstearaat.

5 Indien aanwezig zal een smeermiddel gewoonlijk minder dan 5 % van de formulering of minder dan 3 %, bijvoorbeeld 1 % omvatten.

Tabletten kunnen worden bereid met behulp van standaard tabletteerwerkwijzen, bijvoorbeeld directe compressie of een natte, droge of smeltgranulering, smeltstolwerkwijze en extrusie. De tabletkernen kunnen mono of multi-laag (lagen) zijn en kunnen zijn bekleed met geschikte overbekledingen bekend in de techniek.

10

Vloeibare doseringsvormen voor orale toediening omvatten farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, stropen en elixers. Behalve de verbinding volgens de onderhavige uitvinding of de combinatie kan de vloeibare doseringsvorm inerte verdunningsmiddelen bevatten, gebruikelijk toegepast in de techniek, zoals water of andere oplosmiddelen, oplosbaar makende middelen en emulgatoren, zoals bijvoorbeeld, ethylalcohol, isopropylalcohol, ethylcarbonaat, ethylacetaat, benzylalcohol, benzylbenzoaat, propyleenglycol, 1,3-butyleenglycol, dimethylformamide, oliën (b.v. katoenzaadolie, pindaolie, maïs-kiemolie, olijfolie, castorolie, sesamzaadolie en dergelijke), Miglyol® (verkrijgbaar bij Condea Vista Co., Cran-

15

20

25

30

form, NJ., glycerol, tetrahydrofurfurylalcohol, polyethyleenglycolen en vetzuuresters van sorbitan, of mengsels van deze substanties, en dergelijke.

30

Behalve dergelijke inerte verdunningsmiddelen kan het preparaat ook excipiënten omvatten, zoals bevochtigingsmiddelen, emulgeer- en suspendeermiddelen, zoet-, smaak- en parfumeringsmiddelen.

Orale vloeibare vormen van de verbindingen volgens de uitvinding of combinaties omvatten oplossingen, waarin de actieve verbinding volledig is opgelost. Voorbeelden van oplosmiddelen omvatten alle farmaceutisch gebruikelijke

35

oplosmiddelen geschikt voor orale toediening, in het bijzonder die waarin de verbindingen volgens de uitvinding goede oplosbaarheid vertonen, b.v. polyethyleenglycol, polypropyleenglycol, eetbare oliën en glyceryl- en glyceride-gebaseerde systemen. Glyceryl- en glyceride-gebaseerde systemen kunnen bijvoorbeeld de volgende merkproducten (en overeenkomstige generieke producten) omvatten: Captex™ 355 EP (glyceryltricaprylaat/capraat, van Abitec, Columbus OH), Crodamol™ GTC/C (triglyceride met matige keten, van Croda, Cowick Hall, Engeland) of Labrafac™ CC (triglyceriden met matige keten, van Gattefosse), Captex™ 500P (glyceryltriacetaat d.w.z. triacetine, van Abitec), Capmul™ MCM (mono- en diglyceriden met matige keten, van Abitec), Migyol™ 812 (capryl/caprinetriglyceride, van Condea, Cranform NJ), Migyol™ 829 (capryl/caprine/barnsteenzuurtriglyceride, van Condea), Migyol™ 840 (propyleenglycoldicaprylaat/dicapraat, van Condea), Labrafil™ M1944CS (oleoyl-macrogol-6 glyceriden, van Gattefosse), Peceol™ (glycerylmonooleaat, van Gattefosse) en Maisine™ 35-5 (glycerylmonooleaat, van Gattefosse). Van bijzonder belang zijn de triglycerideoliën met matige keten (ongeveer C<sub>8</sub> tot C<sub>10</sub>). Deze oplosmiddelen vormen dikwijls het overwegende gedeelte van het preparaat, d.w.z. meer dan ongeveer 50 %, gewoonlijk meer dan ongeveer 80 %, bijvoorbeeld ongeveer 95 % of 99 %. Adjuvanten en toevoegmiddelen kunnen ook worden opgenomen met de oplosmiddelen in principe als smaakmaskeermiddelen, eetbaarheid- en smaakmiddelen, antioxidanten, stabilisatoren, textuur en viscositeitmodificatoren en oplosbaar makende middelen.

Suspensies kunnen, behalve de verbinding volgens de onderhavige uitvinding of de combinatie, verder dragers omvatten zoals suspendeermiddelen, b.v. geëthoxyleerde isostearylalcoholen, polyoxyethyleensorbitol en sorbitanesters, microkristallijne cellulose, aluminiummetahydroxide, bentoniet, agar-agar, en tragacanth, of mengsels van deze substanties, en dergelijke.

Preparaten voor rectale of vaginale toediening omvatten bij voorkeur zetpillen, die kunnen worden bereid door mengen van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een combinatie met geschikte niet-irriterende excipiënten of dragers, zoals cacaoboter, polyethyleenglycol of een zetpilwas welke vast zijn bij gebruikelijk kamertemperatuur, maar vloeibaar bij lichaamstemperatuur, en derhalve smelten in het rectum of de vaginale holte waardoor het actieve bestanddeel (de actieve bestanddelen) worden afgegeven.

Doseringsvormen voor topische toediening van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding of combinaties omvatten zalven, crèmes, lotions, poeders en sprays. De geneesmiddelen worden gemengd met een farmaceutisch aanvaardbaar excipiënt, verdunningsmiddel of drager, en alle conserveermiddelen, buffers, of drijfmiddelen die vereist kunnen zijn.

Vele van de onderhavige verbindingen zijn slecht oplosbaar in water, b.v. minder dan ongeveer 1 µg/ml. Derhalve zijn vloeibare preparaten in oplosbaar makende, niet-waterige oplosmiddelen zoals de hierboven besproken triglycerideoliën met matige keten een voorkeursdoseringsvorm voor deze verbindingen.

Vaste amorfe dispersies, omvattende dispersies gevormd door een sproeidroogwerkwijze, zijn ook een voorkeursdoseringsvorm voor de slecht oplosbare verbindingen volgens de uitvinding. Met "vaste amorfe dispersie" wordt bedoeld een vast materiaal waarin ten minste een gedeelte van de slecht oplosbare verbinding in de amorfe vorm is en gedispergeerd in een wateroplosbaar polymeer. Met "amorf" wordt bedoeld dat de slecht oplosbare verbinding niet kristallijn is. Met "kristallijn" wordt bedoeld dat de verbinding langtraject orde vertoont in drie dimensies van ten minste 100 herhalende eenheden in elke dimensie. Derhalve is de term amorf bedoeld niet alleen materiaal te omvatten dat in hoofdzaak geen orde heeft, maar ook materiaal dat enige geringe mate van orde heeft, maar de orde

in minder dan drie dimensies en/of slechts over korte afstanden is. Amorf materiaal kan worden gekarakteriseerd met behulp van in de techniek bekende technieken zoals poederröntgendiffractie (PXRD) kristallografie, vaste toestand NMR, of thermische technieken zoals differentiële scanning calorimetrie (DSC).

Bij voorkeur is ten minste een groot gedeelte (d.w.z. ten minste ongeveer 60 gew.%), van de slecht oplosbare verbinding in de vaste amorfe dispersie amorf. De verbinding kan voorkomen binnen de vaste amorfe dispersie in relatief zuivere amorfe domeinen of gebieden, als een vaste oplossing van de verbinding homogeen verdeeld door het gehele polymeer of elke combinatie van deze toestanden of die toestanden die daartussen liggen. Bij voorkeur is de vaste amorfe dispersie in hoofdzaak homogeen zodat de amorfe verbinding zo homogeen mogelijk door het polymeer is gedispergeerd. Zoals hierin gebruikt, betekent "in hoofdzaak homogeen" dat de fractie van de verbinding die aanwezig is in relatief zuivere amorfe domeinen of gebieden binnen de vaste amorfe dispersie relatief gering is, in de orde van minder dan 20 gew.%, en bij voorkeur minder dan 10 gew.% van de totale hoeveelheid geneesmiddel.

Wateroplosbare polymeren geschikt voor toepassing in de vaste amorfe dispersies dienen inert te zijn, in de zin dat deze niet chemisch reageren met de slecht oplosbare verbinding op een nadelige wijze, farmaceutisch aanvaardbaar zijn, en ten minste enige oplosbaarheid in waterige oplossing hebben bij fysiologisch relevante pH's (b.v. 1-8). Het polymeer kan neutraal of ioniseerbaar zijn, en dient een waterige oplosbaarheid van ten minste 0,1 mg/ml te hebben over ten minste een gedeelte van het pH-traject van 1-8.

Wateroplosbare polymeren geschikt voor toepassing met de onderhavige uitvinding kunnen celluloseachtig of niet-celluloseachtig zijn. De polymeren kunnen neutraal zijn of ioniseerbaar in waterige oplossing. Van deze hebben ioniseerbare en celluloseachtige polymeren de voorkeur, waar-

bij ioniseerbare celluloseachtige polymeren meer voorkeur hebben.

Illustrerende wateroplosbare polymeren omvatten hydroxypropylmethylcelluloseacetaatsuccinaat (HPMCAS), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethylcelluloseftalaat (HPMCP), carboxymethylethylcellulose (CMEC), celluloseacetaatftalaat (CAP), celluloseacetaatrimellitaat (CAT), polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropylcellulose (HPC), methylcellulose (MC), blokcopolymeren van ethyleenoxide en propyleenoxide (PEO/PPO, ook bekend als poloxameren), en mengsels daarvan. Polymeren met bijzondere voorkeur omvatten HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxameren en mengsels daarvan. De meeste voorkeur heeft HPMCAS. Zie Europese octrooiaanvraag publicatienr. 0.901.786 A2, waarvan de beschrijving hierin door verwijzing wordt opgenomen.

De vaste amorfe dispersies kunnen worden bereid volgens elke werkwijze voor het vormen van vaste amorfe dispersies die resulteert in ten minste een grootste gedeelte (ten minste 60 %) van de slecht oplosbare verbinding zijnde in de amorfe toestand. Dergelijke werkwijzen omvatten mechanische, thermische en oplosmiddelwerkwijzen. Illustrerende mechanische werkwijzen omvatten malen en extrusie; smeltwerkwijzen omvattende hoge temperatuur smelten, oplosmiddel-gemodificeerd smelten en smelt-stolwerkwijzen; en oplosmiddelwerkwijzen omvattende niet-oplosmiddel precipitatie, sproei-bekleden en sproei-drogen. Zie, bijvoorbeeld, de volgende Amerikaanse octrooischriften, waarvan de betreffende beschrijvingen hierin door verwijzing worden opgenomen: nrs. 5.456.923 en 5.939.099, welke beschrijven het vormen van dispersies met behulp van extrusiewerkwijzen; nrs. 5.340.591 en 4.673.564, welke beschrijven het vormen van dispersies met behulp van maalwerkwijzen; en nrs. 5.707.646 en 4.894.235, welke beschrijven het vormen van dispersies met behulp van smeltstolwerkwijzen. In een voorkeurswerkwijze wordt de vaste amorfe dispersie gevormd door sproeidrogen, zoals beschre-

ven in Europese octrooiaanvraag publicatienr. 0.901.786 A2. In deze werkwijze worden de verbinding en polymeer opgelost in een oplosmiddel, zoals aceton of methanol, en wordt het oplosmiddel vervolgens snel uit de oplossing  
5 verwijderd door sproei-drogen om de vaste amorfe dispersie te vormen. De vaste amorfe dispersies kunnen worden bereid om tot 99 gew.% van de verbinding te bevatten, b.v. 1 gew.%, 5 gew.%, 10 gew.%, 25 gew.%, 50 gew.%, 75 gew.%, 95 gew.% of 98 gew.% zoals gewenst.

10 De vaste dispersie kan worden toegepast als de doseringsvorm zelf of deze kan dienen als een bereidingsgebruik-product (MUP) bij de bereiding van andere doseringsvormen zoals capsules, tabletten, oplossingen of suspensies. Een voorbeeld van een waterige suspensie is een  
15 waterige suspensie van een 1:1 (gew/gew) verbinding/HPMCAS-HF gesproeidroogde dispersie die 2,5 mg/ml verbinding in 2 % polysorbaat-80 bevat. Vaste dispersies voor toepassing in een tablet of capsule zullen in het algemeen worden gemengd met andere excipiënten of adjuvanten  
20 in het algemeen gevonden in dergelijke doseringsvormen. Bijvoorbeeld bevat een illustrerend vulmiddel voor capsules een 2:1 (gew/gew) verbinding/HPMCAS-MF gesproeidroogde dispersie (60 %), lactose (snelle vloeï) (15 %), microkristallijne cellulose (b.v. Avicel®-102) (15,8 %), natriumzetmeel (7 %), natriumlaurylsulfaat (2 %) en magnesiumstearaat (1 %).

De HPMCAS-polymeren zijn verkrijgbaar in lage, matige en hoge kwaliteiten als Aqoat®-LF, Aqoat®-MF en Aqoat®-HF respectievelijk bij Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokio,  
30 Japan. De hogere MF- en HF-kwaliteiten hebben in het algemeen de voorkeur.

De volgende alinea's beschrijven illustrerende formuleringen, doseringen, enz., toepasbaar voor niet-menselijke dieren. De toediening van de verbindingen volgens de  
35 onderhavige uitvinding en combinaties van de verbinding volgens de onderhavige uitvinding met anti-zwaarlijvig-

heidsmiddelen kan oraal of niet-oraal worden bewerkstelligd.

Een hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of combinatie van een verbinding volgens  
5 de onderhavige uitvinding met een ander anti-zwaarlijvighedsmiddel wordt zodanig toegediend dat een effectieve dosis wordt ontvangen. In het algemeen is een dagelijkse dosis die oraal wordt toegediend aan een dier tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 1000 mg/kg lichaamsgewicht, b.v.  
10 tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 300 mg/kg of tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 100 mg/kg of tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 50 mg/kg lichaamsgewicht, of tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 25 mg/kg, of ongeveer 0,01 en ongeveer 10 mg/kg of ongeveer 0,01 en ongeveer 5 mg/kg.

15 Geschikt kan een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (of combinatie) worden uitgevoerd in het drinkwater zodat een therapeutische dosering van de verbinding wordt ingenomen met de dagelijkse watertoevoer. De verbinding kan direct worden gedoseerd in drinkwater, bij voor-  
20 keur in de vorm van een vloeibaar, wateroplosbaar concentraat (zoals een waterige oplossing van een wateroplosbaar zout).

Geschikt kan een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (of combinatie) ook direct aan de voeding worden toegevoegd, als zodanig, of in de vorm van een dier-  
25 voedingssupplement, ook aangeduid als een voormengsel of concentraat. Een voormengsel of concentraat van de verbinding in een excipiënt, verdunningsmiddel of drager wordt meer gebruikelijk toegepast voor de opname van het middel  
30 in het voer. Geschikte excipiënten, verdunningsmiddelen of dragers zijn vloeibaar of vast, zoals gewenst, zoals water, diverse melen zoals alfalfameel, sojaboonmeel, katoenzaadoliemeel, lijnzaadoliemeel, maïskernmeel en maïsmeel, molasses, ureum, beendermeel, en minerale mengsels  
35 zoals gebruikelijk worden toegepast in voeren voor gevogelte. Een bijzonder effectief excipiënt, verdunningsmiddel of drager is in de respectievelijke diervoer zelf; dat



wil zeggen, een gering gedeelte van een dergelijk voer. De drager vergemakkelijkt gelijkmatige verdeling van de verbinding in het afgewerkte voer waarmee het voormengsel wordt gemengd. Bij voorkeur wordt de verbinding grondig  
5 gemengd in het voormengsel en, daarop volgend, het voer. In dit opzicht kan de verbinding gedispergeerd of opgelost zijn in een geschikte olieachtige vehikel zoals sojaboonolie, maïsolie, katoenzaadolie, en dergelijke, of in een vluchtig organisch oplosmiddel en vervolgens gemengd met  
10 de drager. Er zal worden ingezien dat de verhoudingen van verbinding in het concentraat in staat zijn tot ruime variatie omdat de hoeveelheid van de verbinding in het afgewerkte voer kan worden bijgesteld door de geschikte verhouding van voormengsel te mengen met het voer om een ge-  
15 wenst niveau van verbinding te verkrijgen.

Concentraten met hoge kracht kunnen worden gemengd door de voerfabrikant met proteïneachtige drager zoals sojaboonoliemeel en andere melen, zoals hierboven beschreven, om geconcentreerde supplementen te produceren, welke  
20 geschikt zijn voor direct voeden aan dieren. In dergelijke gevallen worden de dieren toegelaten om het gebruikelijke dieet te consumeren. Alternatief kunnen dergelijke geconcentreerde supplementen direct aan het voer worden toegevoegd om een voedingsgewijs gebalanceerde, afgewerkt voer  
25 te produceren dat een therapeutisch effectief niveau van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding bevat. De mengsels worden grondig gemengd met behulp van standaardprocedures, zoals in een tweemantel menger, om homogeniteit te verzekeren.

30 Als het supplement wordt toegepast als een topvulsel voor het voer, helpt het evenzo om gelijkmatigheid van verdeling van de verbinding over de top van het aangevulde voer te verzekeren.

Drinkwater en voer effectief voor het verhogen van  
35 magervleesafzetting en voor het verbeteren van mager vlees tot vet verhouding worden in het algemeen bereid door een verbinding volgens de onderhavige uitvinding te mengen met

een voldoende hoeveelheid diervoeding om ongeveer  $10^{-3}$  tot ongeveer 500 dpm van de verbinding in het voer of water te verschaffen.

5 Het met een geneesmiddel vermengde varkens-, vee-, schapen- en geitenvoer dat de voorkeur heeft bevat in het algemeen ongeveer 1 tot ongeveer 400 gram van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (of combinatie) per ton voer, waarbij de optimale hoeveelheid voor deze dieren  
10 gewoonlijk ongeveer 50 tot ongeveer 300 gram per ton voer is.

De gevogelte- en huisdiervoeren die de voorkeur hebben bevatten gewoonlijk ongeveer 1 tot ongeveer 400 gram en bij voorkeur ongeveer 10 tot ongeveer 400 gram van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (of combinatie) per ton voer.  
15

Voor parenterale toediening bij dieren kunnen de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding (of combinatie) worden bereid in de vorm van een pasta of een pellet en toegediend als een implantaat, gewoonlijk onder de huid van het hoofd of oor van het dier waarbij toename in mager  
20 gervleesafzetting en verbetering in mager vlees tot vet verhouding wordt gezocht.

Pastaformuleringen kunnen worden bereid door het geneesmiddel te dispergeren in een farmaceutisch aanvaardbare olie zoals pindaolie, sesamolie, maïsolie of dergelijke.  
25

Pellets die een effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding, farmaceutisch preparaat of combinatie bevatten kunnen worden bereid door een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of combinatie te mengen met een verdunningsmiddel zoals carbowax, carnubawas, en dergelijke, en een smeermiddel, zoals magnesium- of calciumstearaat, kan worden toegevoegd om de  
30 pelletiseringswerkwijze te verbeteren.

35 Er wordt vanzelfsprekend ingezien dat meer dan een pellet kan worden toegediend aan een dier om het gewenste dosisniveau te bereiken dat de gewenste toename in mager-

vleesafzetting en verbetering in mager vlees tot vet verhouding zal verschaffen. Bovendien kunnen implantaten ook periodiek worden gedaan tijdens de dierbehandelingsperiode om het juiste geneesmiddelniveau in het lichaam van het dier te handhaven.

De onderhavige uitvinding heeft diverse voordelige veterinaire kenmerken. Voor de huisdiereigenaar of dierenarts die magerte wil vermeederen en/of ongewenst vet van huisdieren wil weghalen, verschaft de onderhavige uitvinding de middelen waarmee dit kan worden bewerkstelligd. Voor gevogelte-, runder- en varkensfokkers geeft benutting van de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding magerder dieren die hogere verkoopprijzen van de vleesindustrie zullen afdwingen.

Uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding worden geïllustreerd door de volgende Voorbeelden. Er dient echter te worden begrepen, dat de uitvoeringsvormen van de uitvinding niet zijn beperkt tot de specifieke details van deze Voorbeelden, omdat andere variaties daarvan bekend zullen worden, of duidelijk in het licht van de onderhavige beschrijving, voor de vakman.

#### Voorbeelden

Tenzij anderszins gespecificeerd, zijn uitgangsmaterialen in het algemeen verkrijgbaar van commerciële bronnen zoals Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Engeland), Tyger Scientific (Princeton, NJ), en AstraZeneca Pharmaceuticals (Londen, Engeland) of kunnen worden bereid met behulp van de vakman bekende werkwijzen uit gemakkelijk verkrijgbare materialen.

35

Algemene Experimentele Procedures

NMR-spectra werden opgenomen op een Varian Unity<sup>TM</sup> 400 of 500 (verkrijgbaar bij Varian Inc., Palo Alto, CA) bij kamertemperatuur bij 400 en 500 MHz <sup>1</sup>H, respectievelijk. Chemische verschuivingen worden uitgedrukt in delen per miljoen ( $\delta$ ) ten opzichte van restoplosmiddel als een inwendige referentie. De piekvormen worden als volgt aangeduid: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, kwartet; m, multiplet; br s, breed singlet; v br s, zeer breed singlet; br m, breed multiplet; 2s, twee singlets. In sommige gevallen worden alleen representatieve <sup>1</sup>H NMR-pieken gegeven.

Massaspectra werden opgenomen met behulp van directe stroomanalyse met behulp van positieve en negatieve atmosferische druk chemische ionisatie (APCI) scanwijzen. Een Waters APCI/MS model ZMD massaspectrometer uitgerust met Gilson 215 vloeistofhanteringssysteem werd toegepast om de experimenten uit te voeren.

Massaspectrometrieanalyse werd ook verkregen met behulp van RP-HPLC gradiëntwerkwijze voor chromatografische scheiding. Molecuulgewichtsidentificatie werd opgenomen met behulp van positieve en negatieve elektropray-ionisatie (ESI) scanwijzen. Een Waters/Macromass ESI/MS model ZMD of LCZ massaspectrometer uitgerust met Gilson 215 vloeistofhanteringssysteem en HP 1100 DAD werd toegepast om de experimenten uit te voeren.

Waar de intensiteit van chloor of broom bevattende ionen worden beschreven, werd de verwachte intensiteitsverhouding waargenomen (ongeveer 3:1 voor <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl bevattende ionen en 1:1 voor <sup>79</sup>Br/<sup>81</sup>Br bevattende ionen) en alleen het ion met de lagere massa wordt gegeven. MS-pieken worden gerapporteerd voor alle voorbeelden.

Optische rotaties werden bepaald op een PerkinElmer<sup>TM</sup> 241 polarimeter (verkrijgbaar bij PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) met behulp van de natrium D lijn ( $\lambda = 589$  nm) bij de aangegeven temperatuur en worden als volgt gerap-

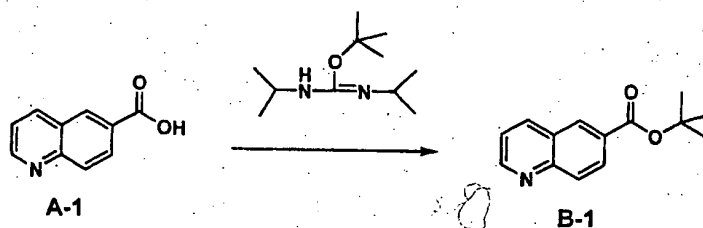
porteed  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ , concentratie ( $c = \text{g}/100 \text{ ml}$ ), en oplosmiddel.

Kolomchromatografie werd uitgevoerd met hetzij Baker<sup>TM</sup> silicagel (40  $\mu\text{m}$ ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) hetzij silicagel 50 (EM Sciences<sup>TM</sup>, Gibbstown, NJ) in glazen kolommen of in Biotage<sup>TM</sup> kolommen (ISC, Inc., Shelton, CT) onder lage stikstofdruk. Radiale chromatografie werd uitgevoerd met behulp van een Chromatotron<sup>TM</sup> (Harrison Research).

In de bespreking die volgt, zijn bepaalde gebruikelijke afkortingen en acroniemen gebruikt welke omvatten: h (uur (uren)), PyBroP (broom-tris-pyrrolidionfosfoniumhexafluorofosfaat), BOC (tert-butoxycarbonyl), DMSO (dimethylsulfoxide), EtOAc (ethylacetaat), HOBT (1-hydroxybenzotriazol), EDC (1-ethyl-3-(dimethylamino-propyl)-carbodiimidehydrochloride) LAH (lithiumaluminiumhydride), Dess-Martin Perjodinaan (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,3-benzjodoxol-3(1H)-on), DIBAL (diisobutylaluminiumhydride) en THF (tetrahydrofuran).

## 20 Bereiding van hoofdtussenproducten

### Bereiding van tussenproduct chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester



Aan een oplossing van 2-tert-butyl-1,3-diisopropylisourea, bereid volgens de werkwijze beschreven in Mathias, L.J., Synthesis, 1979, 561, (115 g, 575 mM, 5 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) werd bij  $0^\circ\text{C}$  A-1 in één portie (19,9 g, 115 mM, 1 equiv) toegevoegd. Het ijsbad werd verwijderd en

men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur en dit werd bij die temperatuur gedurende de nacht (16 uur) geroerd. Het mengsel werd afgekoeld tot 0°C en een precipitaat dat werd gevormd werd verwijderd door filtratie. Het

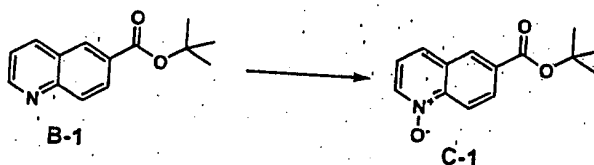
5 filtraat werd gewassen met 10 % waterig citroenzuur, en waterige NaHCO<sub>3</sub>, gedroogd boven MgSO<sub>4</sub>, gefiltreerd en geconcentreerd en gaf B-1 als een olie. De olie werd gezuiverd door filtratie door een prop silicagel, eluerend met

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8,94 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,3 Hz), 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,1, 8,3 Hz, 1H), 1,64 (s, 9H). MS 231 (m+1).

15

Bereiding van tussenproduct 1-oxy-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester

20



25

Aan een oplossing van chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester (B-1, 22,0 g, 95,65 mM, 1 equiv) en ureum-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> complex (18,0 g, 191,3 mM, 2 equiv) in THF werd bij 0°C

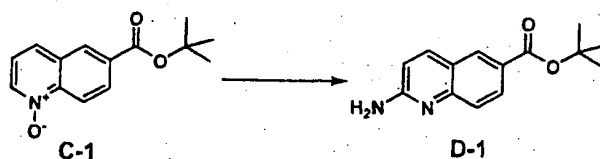
30 trifluorazijnzuuranhydride (27,1 ml, 191,3 mM, 2 equiv) druppelsgewijs gedurende 20 minuten toegevoegd. Het mengsel werd 1 uur bij 0°C geroerd. De reactie werd geblust met 1 M natriumthiosulfaat (100 ml) en het mengsel werd 15

35 0,5 N HCl (200 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd 3 maal geëxtraheerd met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De gecombineerde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-fracties werden gewassen met waterig bicarbonaat en water,

gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ), gefiltreerd en geconcentreerd en gaf een vast materiaal. De vaste stof werd gesuspenderd in 90 ml EtOAc/hexanen (1:2 oplossing) en 15 minuten geroerd. Het product C-1 werd opgevangen door filtratie en de moederloog werd geconcentreerd. Deze procedure werd tweemaal herhaald met de moederloog, waarbij het volume aan oplosmiddel werd verminderd met 0,5 elke keer. Totale opbrengst 23,61 g. Het product werd zonder verdere zuivering gebruikt.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,79 (d,  $J$  = 9,1 Hz), 8,65 (m, 2H), 8,27 (dd,  $J$  = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 7,89 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J$  = 8,3, 5,8 Hz), 1,62 (s, 9H)

Bereiding van tussenproduct 2-amino-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester



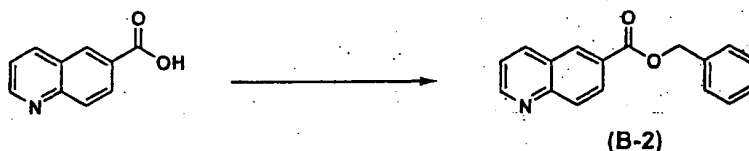
Aan een oplossing van 1-oxo-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester (C-1, 12,3 g, 50 mM, 1 equiv) in chloroform (120 ml) werd p-tolueensulfonylchloride (12,4 g, 65 mM, 1,3 equiv) toegevoegd. Het mengsel werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens afgekoeld tot  $0^\circ\text{C}$ . Waterige 10 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (120 ml) werd in één portie toegevoegd en het mengsel werd 10 minuten bij  $0^\circ\text{C}$  geroerd en vervolgens liet men dit opwarmen tot kamertemperatuur en werd het 3,5 uur geroerd. Het mengsel werd in een scheidtrechter gegoten en de lagen werden gescheiden. De waterige fracties werd tweemaal geëxtraheerd met chloroform. De gecombineerde chloroformfracties werden gewassen met water, gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ), gefiltreerd en geconcentreerd en gaf een

vast materiaal. De vaste stof werd gesuspendeerd in ethylacetaat (40 ml) en het product werd opgevangen door filtratie en gaf 8,5 g verbinding D-1. De moederloog werd geconcentreerd met de helft en een additionele oogst van 2,25 g product werd opgevangen. Totale opbrengst 10,75 g.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,30 (d, 1,67 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 1,67 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H). MS 245 (M+1).

10

Bereiding van tussenproduct chinoline-6-carbonzuur-benzyl-ester

15



20

Aan een oplossing van chinoline-6-carbonzuur (2,0 g, 11,6 mmol) in EtOAc (30 ml) werd carbonyldiimidazool (2,15 g, 13,3 mmol) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd op welk tijdstip alle vaste stof was opgelost. Benzylalcohol (1,4 ml) werd toegevoegd en de reactie werd gedurende de nacht geroerd. Het mengsel werd vervolgens achtereenvolgens geëxtraheerd met waterige 1 N HCl (25 ml), waterige NaHCO<sub>3</sub> en pekkel. Verdamping van het oplosmiddel van een vaste stof, welke werd

30 te leveren als een vaste stof (1,9 g, 62 %).

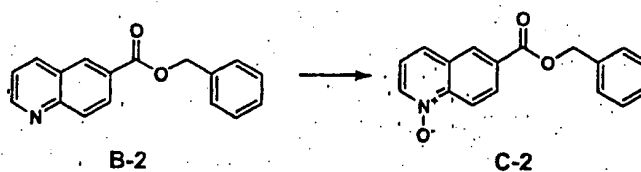
<sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, CD<sub>3</sub>OD) δ = 9,00 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 5,43 (s, 2 H)

35



Bereiding van tussenproduct 1-oxy-chinoline-6-carbonzuurbenzylester

5



10

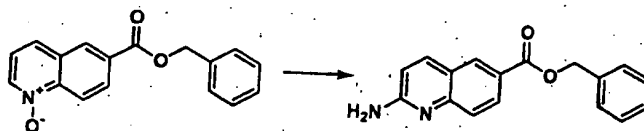
Aan een oplossing van chinoline-6-carbonzuurbenzylester (5 g, 18,9 mmol) en ureum- $\text{H}_2\text{O}_2$  complex (3,0 g, 32 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 ml) werd ftaalzuuranhydride (4 g, 26,7 mmol) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd geblust met 1 M natriumthiosulfaat (25 ml) en het mengsel werd 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Een oplossing van 0,5 N HCl (50 ml) werd toegevoegd. De organische laag werd afgescheiden en gewassen met waterige  $\text{NaHCO}_3$  en pekkel. Gecombineerde waterige lagen werden geëxtraheerd met EtOAc. Gecombineerde organische lagen werden geconcentreerd om een vaste stof te geven, welke werd gewreven met koude 1:1 EtOAc/hexaan om de titelverbinding (4,8 g, 91 %) te verschaffen.

25

$^1\text{H}$  NMR (geselecteerde signalen,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,79 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 5,43 (s, 2 H)

Bereiding van tussenproduct 2-amino-chinoline-6-carbon-  
zuur-benzylester

5

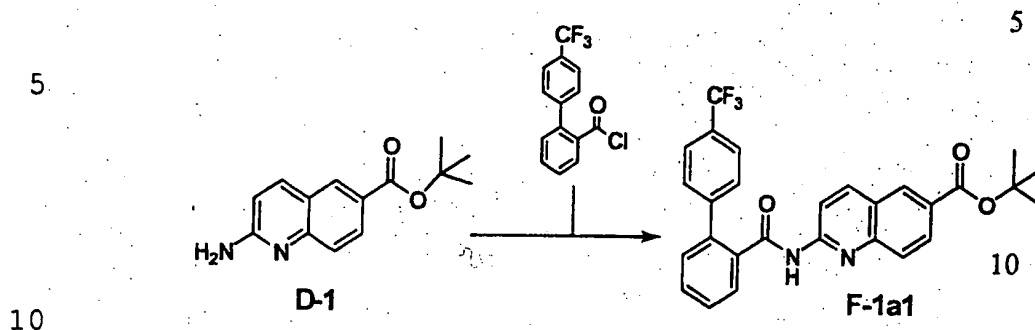


10

Aan een oplossing van 1-oxo-chinoline-6-carbonzuur-  
benzylester (10 g, 35,8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) werd p-  
tolueensulfonylchloride (10 g, 53,6 mmol) toegevoegd. Het  
15 mengsel werd 45 minuten bij kamertemperatuur geroerd. In  
een afzonderlijke tweede kolf werd triethylamine (25 ml,  
178 mmol) toegevoegd aan een suspensie van  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (9,7 g,  
178 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dit mengsel werd 30 minuten geroerd en  
vervolgens langzaam toegevoegd aan het eerste reactiemeng-  
20 sel. Roeren werd 1 uur bij kamertemperatuur voortgezet en  
vervolgens werd de reactie afgekoeld tot  $5^\circ\text{C}$ . Een vaste  
stof werd opgevangen door filtratie. Deze werd gesuspen-  
deerd met water (100 ml) bij kamertemperatuur. De titel-  
verbinding (4,8 g, 48 %) werd opgevangen door filtratie,  
25 gewassen met koude methanol.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,32$  (d, 1H),  $8,03$  (d, 1H),  $7,96$  (dd,  
1H),  $7,47$ - $7,32$  (reeks van m, 6H),  $6,86$  (s, 2H),  $6,78$  (d,  
1H),  $5,34$  (s, 2 H).

Bereiding van tussenproduct 2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester

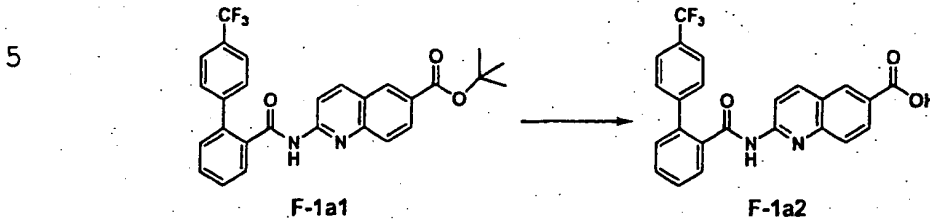


Aan een oplossing van 2-amino-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester (D-1, 4,68 g, 19,15 mM, 1,02 equiv) en pyridine (4,65 ml, 57,45 mM, 3 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) werd druppelsgewijs een oplossing van het zuurchloride (5,0 g, 18,78 mM, 1,0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) toegevoegd. Het mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd, overgebracht naar een scheidtrechter en gewassen met 1 N HCl en water. De CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-fractie werd gedroogd (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), gefiltreerd en geconcentreerd. Het ruwe product werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie met behulp van 4:1 hexanen/ethylacetaat.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66-7,40 (m, 8H), 1,61 (s, 9H). MS 493 (M+1).

25

Bereiding van tussenproduct 2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur



10

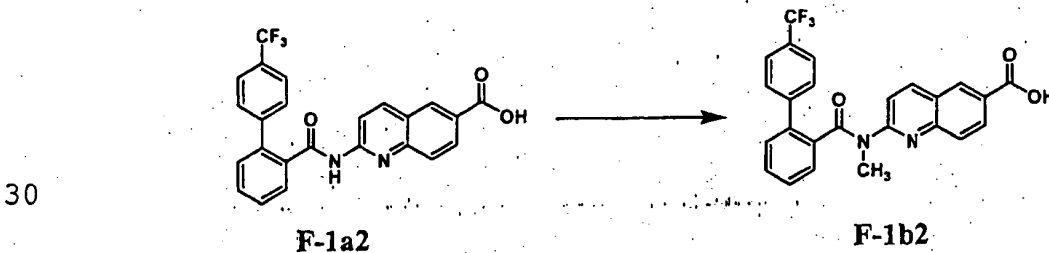
Tussenproduct 2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-tert-butylester (F-1a1, 9,0 g) werd opgelost in 50 ml 4 N HCl in dioxaan en gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd geconcentreerd en verschaftte verbinding F-1a2. De verbinding werd zonder verdere zuivering gebruikt.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6-DMSO)  $\delta$  = 11,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, 1H, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74-7,48 (m, 9H). MS 493 (M+1)

20

Bereiding van tussenproduct 2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur

25

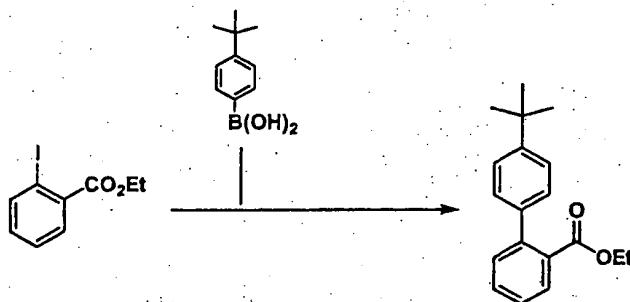


Aan een oplossing van 2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur (F-1a2, 200 mg, 0,46 mM) in toluen (3,0 ml) werd Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (15,6 mg, 0,046 nM) en vers gepoederd K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 mg, 0,92 mM), en KOH (128

35

mg, 2,28 mM) toegevoegd. De resulterend suspensie werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd verwarmd tot 70°C en (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95 µl, 1,01 mM) werd druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel werd 2 uur bij 70°C geroerd. LC/MS-analyse onthulde dat de rest een mengsel was van het zuur F-1b2 en de overeenkomstige methylester. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel geconcentreerd en werd de rest opgenomen in 5 ml THF/methanol/H<sub>2</sub>O (3:1:1) en werd het resulterende mengsel geroerd tot de methylester volledig was geconsumeerd (2 uur). Het mengsel werd verdund met H<sub>2</sub>O (5 ml) en de pH werd bijgesteld tot 2,0 met 1 N HCl. Het mengsel werd 3 maal geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde EtOAc-fracties werden gedroogd (MgSO<sub>4</sub>), gefiltreerd en geconcentreerd en verschaften F-1b2 (180 mg) als een kleurloze vaste stof.

Bereiding van tussenproduct 4'-tert-butylbifenyl-2-carbonzuur-ethylester

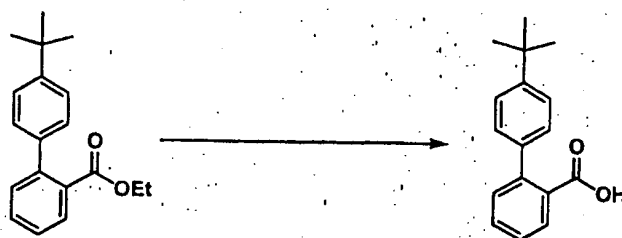


Aan een mengsel van ethyl-2-joodbenzoaat (32,3 g, 117 mmol), 4-tert-butylboronzuur (25 g, 140,4 mmol), cesiumcarbonaat (91,22 g, 280 mmol) in dimethoxyethaan (300 ml) werd tetrakistrifenyfosfinepalladium(0) (1,0 g) toegevoegd. Het reactiemengsel werd ~90 uur verwarmd tot koken onder terugvloei-coeling, vervolgens afgekoeld en opgenomen in water. Het mengsel werd driemaal geëxtraheerd met diethylether. De gecombineerde organische lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd boven MgSO<sub>4</sub> en geconcentreerd en leverden de ruwe titelverbinding als een bruine olie

(33 g). Deze werd direct in de volgende stap zonder zuivering gebruikt.

$^1\text{H}$  NMR (geselecteerde signalen,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,18 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,08 (q, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,94 (t, 3 H).

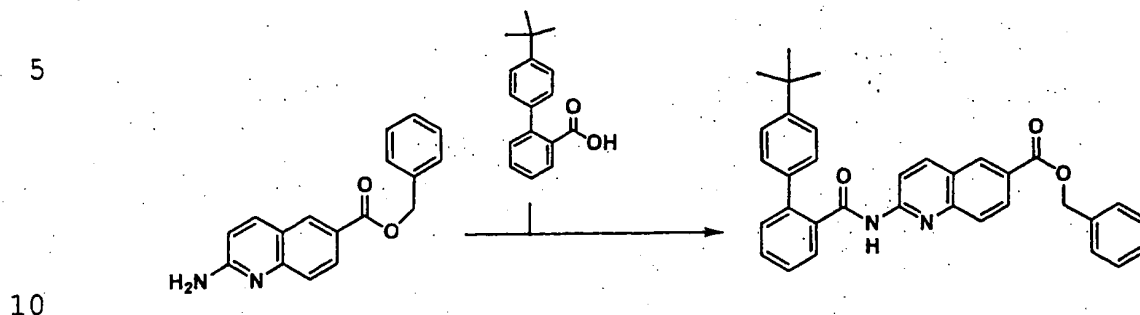
Bereiding van tussenproduct 4'-tert-butylbifenyyl-2-carbonzuur



Ruw 4'-tert-butylbifenyyl-2-carbonzuurethylester (33 g, ~117 mmol) werd opgenomen in een mengsel van THF (100 ml), methanol (50 ml) en water (40 ml). Lithiumhydroxide-monohydraat (7,36 g, 176 mmol) werd toegevoegd en het reactiemengsel liet men 3 dagen bij kamertemperatuur roeren. Het mengsel werd driemaal geëxtraheerd met diethylether. De waterige fase werd vervolgens aangezuurd met behulp van waterige 6 N HCl en driemaal geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde EtOAc-lagen werden gedroogd boven  $\text{MgSO}_4$ , gefiltreerd en geconcentreerd. De vaste rest werd gewreven met hexaan en leverde de titelverbinding als een witte vaste stof (18,7 g, 63 %).

$^1\text{H}$  NMR (geselecteerde signalen,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,66 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 1,29 (s, 9 H).

Bereiding van tussenproduct 2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-benzylester



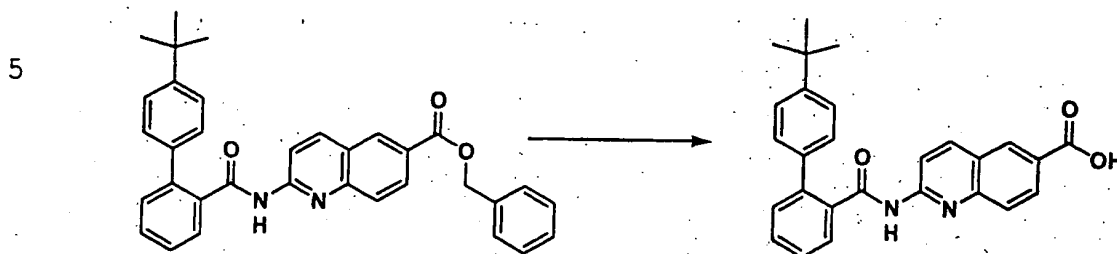
Aan een oplossing van 2-aminochinoline-6-carbonzuur-benzylester (25 g, 100 mmol) en 4'-tert-butylbiphenyl-2-carbonzuur (19,5 g, 70 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml) werd 4-dimethylaminopyridine (9,77 g, 80 mmol) en 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (19,2 g, 100 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens verdund met verzadigde waterige  $\text{NaHCO}_3$ -oplossing. De waterige fase werd afgescheiden en geëxtraheerd met  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Gecombineerde organische lagen werden gewassen met pekkel, gedroogd boven  $\text{MgSO}_4$  en geconcentreerd. De titelverbinding (28,6 g, 79 %) werd geïsoleerd met behulp van kolomchromatografie eluerend met een gradiënt van 5 % tot 30 % EtOAc in hexaan.

15

20

25

Bereiding van tussenproduct 2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur



Lithiumhydroxidemonohydraat (3,5 g, 83,4 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van 2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (28,6 g, 55,6 mmol) opgelost in methanol (220 ml), THF (110 ml) en water (83 ml). Het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd opgenomen in water, en aangezuurd met behulp van waterige 6 M HCl. De titelverbinding (20,0 g, 85 %) werd opgevangen door filtratie, wassend met Et<sub>2</sub>O en drogen.

15

20

De volgende tussenproducten werden bereid uit 2-aminochinoline-6-carbonzuurbenzylester op een vergelijkbare wijze als de bereiding van het tussenproduct 2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester:

25

2-[(4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-methylbifenyl-2-carbonzuur)

30

2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-ethylbifenyl-2-carbonzuur)

35 2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-propylbifenyl-2-carbonzuur)



- 2-[(4'-isopropylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-isopropylbifenyl-2-carbonzuur)
- 5
- 2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-methoxybifenyl-2-carbonzuur)
- 10
- 2-[(4'-ethoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-ethoxybifenyl-2-carbonzuur)
- 15
- 2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-isopropoxybifenyl-2-carbonzuur)
- 20
- 2-[(4'-tert-butoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-tert-butoxybifenyl-2-carbonzuur)
- 25
- 2-[(4'-methylthiobifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-methylthiobifenyl-2-carbonzuur)
- 30
- 2-[(4'-isopropyl-6-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-isopropyl-6-methylbifenyl-2-carbonzuur)
- 35
- 2-[(4'-tert-butyl-6-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-tert-butyl-6-methylbifenyl-2-carbonzuur)

- 2-[(6-methyl-4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 6-  
methyl-4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonzuur)
- 5 2-[(6,4'-dimethoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuurbenzylester (door koppeling met 6,4'-dimethoxy-  
bifenyl-2-carbonzuur)
- 10 2-[(6-methoxy-4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 6-  
methoxy-4'-methylbifenyl-2-carbonzuur)
- 15 2-[(4'-tert-butyl-6-methoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
chinoline-6-carbonzuurbenzylester (door koppeling met 4'-  
tert-butyl-6-methoxybifenyl-2-carbonzuur)

De volgende tussenproducten werden bereid uit de  
overeenkomstige benzylesters op een wijze vergelijkbaar  
met de bereiding van het tussenproduct 2-[(4'-tert-  
20 butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur:

- 2-[(4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 25 2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 2-[(4'-isopropylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 30 2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 2-[(4'-ethoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 35 2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur
- 2-[(4'-tert-butoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-  
carbonzuur

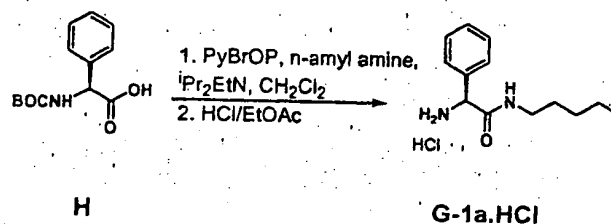
- 2-[(4'-methylthiobifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 2-[(6,4'-dimethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 5 2-[(4'-isopropyl-6-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 2-[(4'-tert-butyl-6-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 2-[(6-methyl-4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 10 2-[(6,4'-dimethoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 2-[(6-methoxy-4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur  
 15 2-[(4'-tert-butyl-6-methoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur

Voorbeeld 1

- 20 (S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide.

25 (a) Bereiding van tussenproduct (S)-2-amino-N-pentyl-2-fenyl-aceetamidehydrochloride

25



30

- 35 PyBrOP (2,2 g, 4,78 mM) en N-Boc-fenylglycine (H, 1,2 g, 4,78 mM) werden opgenomen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) en afgekoeld tot 0°C. N-Amylamine werd toegevoegd en het resulterende mengsel werd behandeld met diisopropylethylamine (2,5 ml,

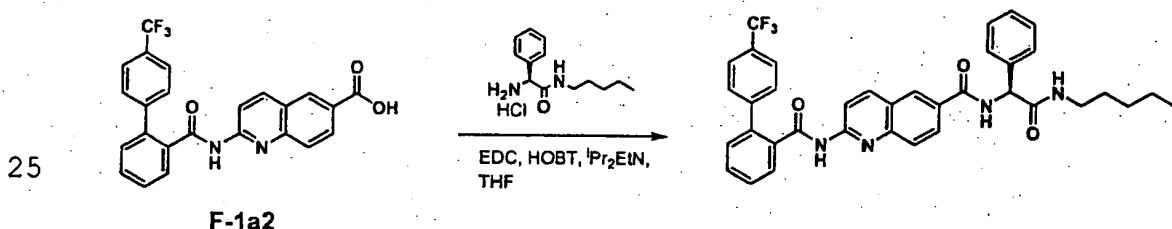
14,3 mM). Men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur en dit werd 2 uur bij deze temperatuur geroerd. Het mengsel werd verdund met EtOAc en gewassen met 1 N HCl, water en pekkel. De organische fractie werd gedroogd (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), gefiltreerd en geconcentreerd. Het product werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie eluerend met 1:1 EtOAc/hexanen en gaf 1,19 g (S)-2-amino-N-pentyl-2-fenyl-aceetamidehydrochloride.

Het bovenstaande product werd opgenomen in 5 volumina 4 N HCl in dioxaan en 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd geconcentreerd tot een schuim en gedurende de nacht onder hoogvacuüm gedroogd.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7,48 (m, 5H), 4,88 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

(b) Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide.

20



2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 30 chinoline-6-carbonzuur (F-1a2, 1,2 g, 2,53 mM), EDC (0,79 g, 6,34 mM), HOBT (0,86 g, 6,34 mM) en (S)-2-amino-N-pentyl-2-fenyl-aceetamidehydrochloride (0,78 g, 3,05 mM) werden gecombineerd en opgelost in THF (12,5 ml). Het mengsel werd behandeld met diisopropylethylamine (2,20 ml, 13 mM) en 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd verdund met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en gewassen met water. De CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-fractie werd gedroogd (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), gefiltreerd en geconcen-

treerd. Het product werd gezuiverd met behulp van flash-chromatografie, eluerend met 30 % aceton in hexanen en gaf 1,36 g (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide als een amorfe vaste stof.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65-7,33 (overlappende m, 12H), 5,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,25 (dt, J = 7,1, 5,7 Hz, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), ESMS 639 (m+1)

(c) Bereiding van kristallijne vorm A van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide (100 mg), bereid zoals beschreven in Voorbeeld 1(b), werd opgelost onder verwarmen in een 7:1 mengsel van ethanol/water (20 ml). Men liet het mengsel afkoelen tot kamertemperatuur en dit werd 48 uur bij deze temperatuur geroerd. De vaste stof werd opgevangen door filtratie. Opbrengst 86 mg. Analyse van vorm A met behulp van fusiemi-croscopie onthulde een smeltgebeurtenis bij een begintemperatuur van 179°C.

(d) Bereiding van kristallijne vorm B van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide (100 mg), bereid zoals beschreven in Voorbeeld 1(b), werd opgelost onder verwarmen in een 1:1 mengsel van ethylacetaat en hexanen (10 ml). Het mengsel liet men af-

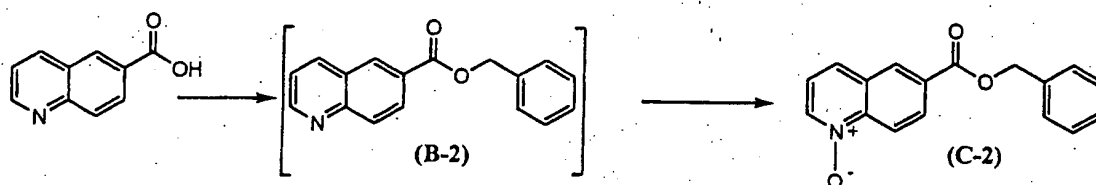
koelen tot kamertemperatuur en werd 48 uur bij deze temperatuur geroerd. De vaste stof werd opgevangen door filtratie. Opbrengst 78 mg. Analyse van vorm B met behulp van fusiemicroscopie onthulde een smeltgebeurtenis bij een begintemperatuur van 187°C.

Alternatieve bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethylbifeny-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide

10

(a) Bereiding van tussenproduct 1-oxy-chinoline-6-carbonzuurbenzylester

15

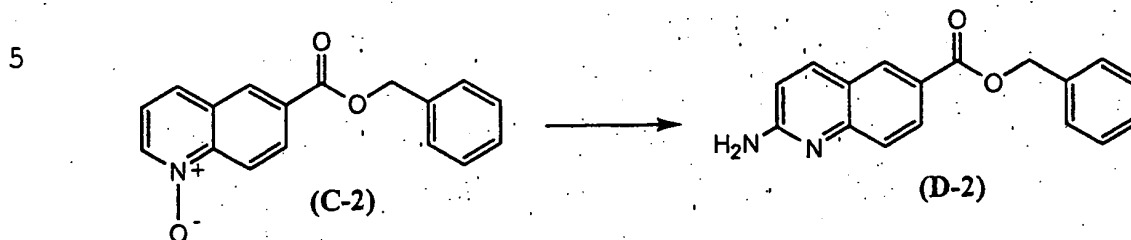


20

1,1'-Carbonyldiimidazool (51,56 g, 0,318 mol) werd toegevoegd aan een suspensie van 6-chinolinecarbonzuur (50 g, 0,289 mol) in 2-methyltetrahydrofuran (500 ml). Het reactiemengsel werd vervolgens verwarmd tot 40°C tot 45°C en 2 tot 6 uur op die temperatuur gehouden. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot 20°C tot 25°C, en benzylalcohol (34,39 g, 0,318 mol) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens 10 tot 18 uur bij 20°C tot 25°C geroerd, vervolgens achtereenvolgens gewassen met 2 N HCl (300 ml), een waterige oplossing van NaHCO<sub>3</sub> (300 ml), en een waterige oplossing van NaCl (350 ml). Een 95 % opbrengst (72,23 g, 0,274 mol) van het resulterende benzylesterproduct (B-2) werd aangenomen voor de reactieoplossing. De 2-methyltetrahydrofuran werd vervolgens onder vacuüm vervangen door 1,2-dichloorethaan tot een uiteindelijk reactievolume van 725 ml. Aan het reactiemengsel werd

vervolgens 2-methyltetrahydrofuran (1100 ml), ftaalzuuranhydride (105,76 g, 0,714 mol) en ureumwaterstofperoxide-complex (44,16 g, 0,469 mol) toegevoegd. De resulterend suspensie werd vervolgens 24 tot 36 uur bij 20°C tot 25°C  
5 geroerd. Aan het reactiemengsel werd vervolgens waterig natriumthiosulfaat (900 ml) en 2-methyltetrahydrofuran (360 ml) toegevoegd, en het geheel werd vervolgens 1 uur bij 20°C tot 25°C geroerd. Een waterige oplossing van 2 N HCl werd toegevoegd, het reactiemengsel werd geroerd en  
10 organische en waterige lagen werden gescheiden. De organische laag werd vervolgens tweemaal gewassen met een waterige oplossing van NaHCO<sub>3</sub> (1,825 ml, 725 ml) en eenmaal met een waterige oplossing van NaCl (365 ml). De organische productlaag werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd,  
15 en de reactieoplosmiddelen werden uitgewisseld voor ethylacetaat tot een eindvolume van 260 ml. Aan de resulterend reactiesuspensie werden hexanen (450 ml) toegevoegd en het reactiemengsel werd afgekoeld tot 0°C tot 5°C en 3 tot 8 uur geroerd. Het product (C-2) werd opgevangen door filtratie (73,15 g, 95 % opbrengst).  
20 Tussenproduct (B-2): <sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,00 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 5,41 (s, 2H)  
Product: (C-2) <sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, DMSO-d<sub>6</sub>) δ =  
25 8,79 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 5,42 (s, 2H)

(b) Bereiding van tussenproduct 2-amino-chinoline-6-carbonzuurbenzylester



10

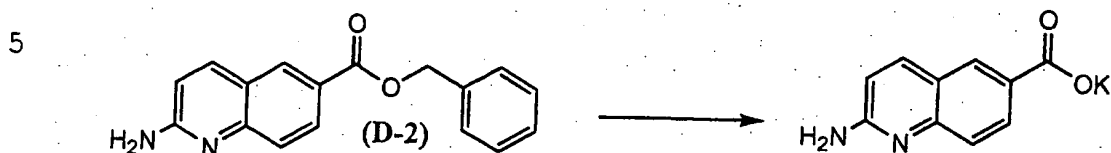
Aan een oplossing van 1-oxy-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (114,29 g, 0,409 mol) in 1,2-dichloorethaan (1368 ml) werd p-tolueensulfonylchloride (109,24 g, 0,573 mol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd 1 tot 4 uur bij 20°C tot 25°C geroerd. In een afzonderlijke reactor werd triethylamine (135,04 g, 1,334 mol) toegevoegd aan een suspensie van ammoniumchloride (65,63 g, 1,227 mol) in 1,2-dichloorethaan (342 ml). De ammoniumchloridesuspensie werd vervolgens afgekoeld tot -10°C tot -10°C. De p-tolueensulfonylchlorideoplossing werd vervolgens toegevoegd gedurende 3 tot 4 uur aan de ammoniumchloridesuspensie welke op -10°C tot -5°C werd gehouden. Het reactiemengsel werd 8 tot 16 uur bij -10°C tot -5°C geroerd, en product verkregen door filtratie. Het product werd vervolgens gesuspendeerd in water (1150 ml) gedurende 8 tot 16 uur bij 20°C tot 25°C en geïsoleerd door filtratie (62,33 g, 55 % opbrengst).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8,32 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,48-7,32 (reeks van m, 6H), 6,87 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,34 (s, 2H)

30



(c) Bereiding van tussenproduct 2-amino-chinoline-6-carbonzuurkaliumzout

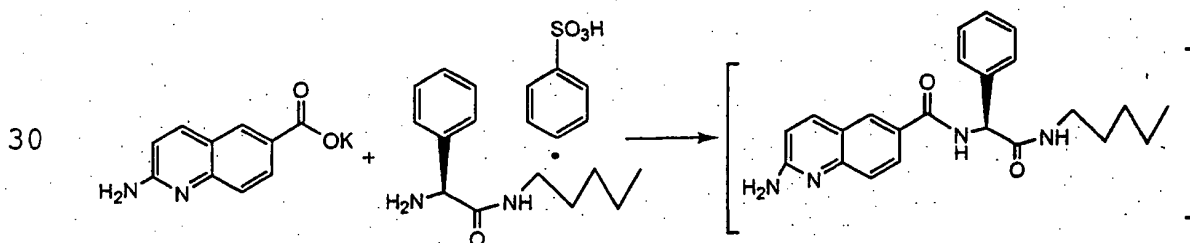


10

Aan een mengsel van 2-amino-chinoline-6-carbonzuurbenzylester (15,63 g, 0,0562 mmol), 2-propanol (235 ml), water (15,6 ml) en kaliumhydroxide (6,3 g, 0,112 mol) werd 2 tot 4 uur verwarmd tot koken onder terugvloei-  
 15 koeling, 80°C tot 85°C. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot 20°C tot 25°C, onder vacuüm geconcentreerd (volume van 160 ml) en 8 tot 16 uur gegranuleerd bij 20°C tot  
 20 25°C. Het product werd geïsoleerd door filtratie (12,08 g, 0,0534 mol, 95 % opbrengst).

<sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, D<sub>2</sub>O) δ = 7,86 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,50 (d, 1H)

25 (d) Bereiding van tussenproduct 2-amino-chinoline-6-carbonzuur-pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide

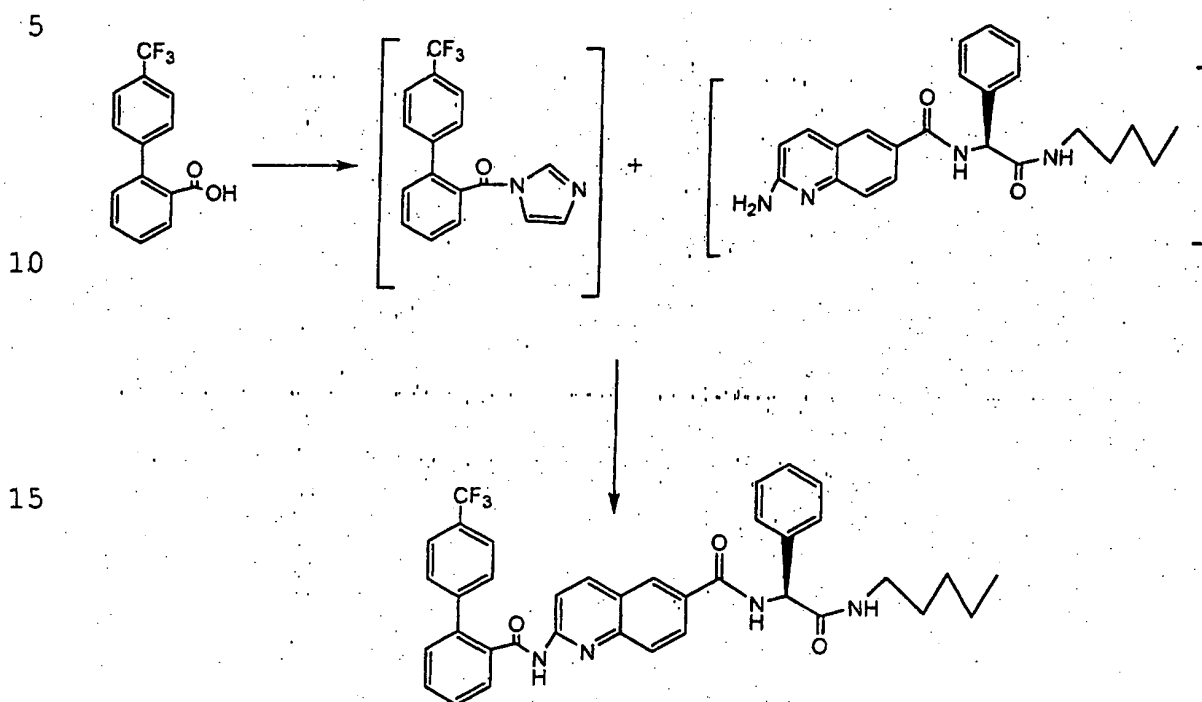


35 Restwater in het 2-amino-chinoline-6-carbonzuurkaliumzout (5,0 g, 0,0221 mol) werd vervangen met tetrahydrofuran (4 × 100 ml) door concentratie onder vacuüm

(eindreactievolume 105 ml). 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimidehydrochloride (5,33 g, 0,0195 mol) werd toegevoegd aan de tetrahydrofuranoplossing en de reactiesuspensie werd 15 tot 60 minuten bij 20°C tot 25°C geroerd. Hieraan werd (S)-2-amino-N-pentyl-2-fenyl-aceetamidebenzeensulfonzuur (7,39 g, 0,0195 mol) en (S)-2-amino-N-pentyl-2-fenyl-aceetamide (0,97 g, 0,0044 mol) toegevoegd, en het reactiemengsel werd 12 tot 24 uur bij 20°C tot 25°C geroerd. De tetrahydrofuran werd vervangen door ethylacetaat (3 x 100 ml) door concentratie onder vacuüm. Na de laatste concentratie werd, om een olie te geven, voldoende ethylacetaat toegevoegd om een oplossing te verkrijgen (eindreactiemengselvolume 260 ml). Waterig natriumbicarbonaat (250 ml) en actieve kool (5,0 g, Darco G-60) werden toegevoegd aan de ethylacetaatoplossing en het geheel werd 2 tot 3 uur bij 20° tot 25°C geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd om actieve kool te verwijderen en de waterige en organische filtraatlagen werden gescheiden. De organische laag werd tweemaal gewassen met water (2 x 100 ml). Restwater in de productoplossing werd bij atmosferische druk vervangen door ethylacetaat en het product werd geïsoleerd als een ethylacetaatoplossing met een op van 90 % aangenomen (6,86 g, 0,0176 mol).

$^1\text{H}$  NMR (geselecteerde signalen, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8,65 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,34-7,23 (reeks van m, 5H).

(e) Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide



Een mengsel van 4''-trifluormethyl-bifenyl-2-carbon-  
 zuur (7,03 g, 0,0264 mol), ethylacetaat (70 ml) en 1,1'-  
 carbonyldiimidazool (4,28 g, 0,0264 mol) werd 3 tot 6 uur  
 25 verwarmd tot 75°C tot 80°C, vervolgens afgekoeld tot 20°C  
 tot 25°C en toegevoegd aan de ethylacetaatoplossing van  
 het 2-aminochinolinederivaat verkregen in Stap (d) hierbo-  
 ven. Het reactiemengsel werd 115 tot 135 uur verwarmd tot  
 75°C tot 80°C. Ethylacetaat (70 ml) werd toegevoegd en het  
 30 geheel werd driemaal gewassen met water (3 x 210 ml).  
 Restwater in het reactiemengsel werd vervangen bij atmos-  
 ferische druk door ethylacetaat, vervolgens werd het  
 ethylacetaat vervangen door 2 B ethanol (eindredactievolu-  
 me 100 ml). Aan de reactiesuspensie werd water (10,5 ml)  
 35 toegevoegd, en het mengsel werd 4 tot 16 uur bij 20°C tot  
 25°C geroerd. Het product werd geïsoleerd door filtratie  
 (6,18 g, 55 % opbrengst).

<sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,32 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,18-8,11 (reeks m, 2H), 7,77-7,25 (reeks m, 13H). Röntgenpoederdiffractie en differentiële scanning calorimetrie  
5 toonden dat het product kristallijne vorm A was.

De verbindingen in Tabel 1(a) werden bereid met behulp van procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 1 met behulp van geschikt gesubstitueerde uitgangsmaterialen/tussenproducten welke commercieel verkrijgbaar zijn, bereid op een wijze analoog aan de werkwijzen hierboven beschreven voor andere tussenproducten, of bereid met behulp van de vakman bekende procedures.  
10

Tabel 1(a)

<u>Vb.nr.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentietijd</u> <u>(of geselecteerde</u> <u>NMR-signalen)</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>MW</u>
2	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(carbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,70	569	568
3	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(methylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,77	583	582
4	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2,2,2-trifluor-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide	2,85	651	650
5	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	2,52	611	610
6	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,52	625	624
7	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-propylcarbamoyl-methyl)-amide	2,48	611	610

8	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(dipropylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	3,00	653	652
9	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(isopropylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,58	611	610
10	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide			638
11	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(butylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide			624
12	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,05	639	638
13	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-ethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide			652
14	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-ethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide			652

15	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(isobutylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,87	625	624
16	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,85	639	638
17	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide			652
18	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide			666
19	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pentyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,0	653	652
20	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	2,60	655	654

21	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(hexylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide			653
22	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,3	666	665
23	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(cyclohexyl-ethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,43	680	679
24	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,23	665	664
25	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	2,78	659	658
26	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	3,22	673	672



27	2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-([3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylcarbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	2,97	693	692
28	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(pyridin-4-ylcarbamoyl)-methyl]-amide	2,68	6,46	645
29	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(pyridin-3-ylcarbamoyl)-methyl]-amide	2,86	646	645
30	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2-pyridin-2-ylethylcarbamoyl)-methyl]-amide	2,97	673	674
31	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[fenyl-(2-pyridin-4-ylethylcarbamoyl)-methyl]-amide	3,05	673	674
32	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-biferyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	2,86	624	625

33	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide	3,17	638	637
34	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide			650
35	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyl-ethyl)-amide	2,90	640	639
36	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-1-fenyl-ethyl]-amide			679
37	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-oxo-1-fenyl-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide			693
38	(S)-[2-fenyl-2-((2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)amino]-chinoline-6-carbonyl)amino)-azijnzuur-methylester	5,72 (d, 1H); 4,04 (m, 2H); 3,72 (s, 3 H)	641	640,6

39	(S)-[methyl-[fenyl-({2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl]amino)-azijnzuur-methylester	6,12 (d, 0,8H); 5,86 (d, 0,2H); 3,72 (s, 2,4H); 3,54 (s, 0,6H); 3,03 (s, 0,6H); 2,96 (2,4 H)	655	654,6
40	(S)-3-[2-fenyl-2-({2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)acetyl-amino]-propionzuur-methylester	5,57 (d, 1H); 3,60 (s, 3 H)	655	654,6
41	(S)-4-({2-fenyl-2-({2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl-amino)-methyl)-benzoëzuur-methylester	5,69 (d, 1H); 4,53 (t, 2H); 3,89 (s, 3 H)	717	716,7
42	(S)-4-({methyl-[fenyl-({2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl]-amino)-methyl)-benzoëzuurbenzyl-ester	6,07 (d, 1H); 5,32 (s, 2H), 2,90 (s, 0,9H); 2,85 (2,1 H)	807	806,8
43	(S)-4-({methyl-[fenyl-({2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl]-amino)-methyl)-benzoëzuur-methylester	6,08 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 2,94 (s, 0,9H); 2,89 (2,1 H)	731	730,7

44	(S)-4-[2-fenyl-2-((2-((4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)-amino)-chinoline-6-carbonyl)-amino)acetyl-amino]-boterzuurbenzylester	5,54 (d, 1H); 5,06 (s, 2 H)	745	744,8
45	(S)-4-[2-fenyl-2-((2-((4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)amino)-chinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl-amino]-boterzuur-methylester		669	668,7
46	(S)-2-[(4'-trifluormethylbifenyl-2-carbonyl)amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluorbenzyl)methyl-carbamoyl]fenylmethylamide	NMR: 6,13 (d, 0,3H); 6,07 (d, 0,7H); 2,90 (s, 0,9H); 2,85 (s, 2,1H);	691	690,7

De verbindingen in Tabel (1b) werden bereid met behulp van procedures analoog aan die hierboven beschreven 5 voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 1 behalve dat verbinding (F-1b2) werd toegepast in plaats van verbinding (F-1a2) als het uitgangsmateriaal.

Tabel 1 (b)

<u>Vb.</u> <u>nr.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>ESMS</u> <u>(M+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>MW</u>	<u><sup>1</sup>H NMR</u>
47	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	654	653	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,18 (s, 1H), 8,05 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,995 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,75-7,28 (m, 11H), 7,1 (m, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,07 en 6,04 rotameren (1:1) [6,07 ((d, J = 6,7 Hz), 6,04 (d, J = 7,0 Hz), 1H], 3,40 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,01 en 2,94 rotameren (2 s, 3H), 2,92 en 2,85 rotameren (2 s, 3H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 3H)
48	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(benzylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	674	673	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,1 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2 h), 7,56 (m, 2H), 7,45-6,65 (m, 18H), 5,835 en 5,570 rotameren (ongev. 4:1) [grootste 5,835 (d, J = 6,7 Hz), kleinste 5,57 (d, J = 6,9 Hz), 4,36 (m, 2H), 3,31 (s, 3H)
49	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-propyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	653	652	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,32 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 11H), 7,10 (m, 1H), 6,9 (br s, 1H), 6,09 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,2

				Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
50	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-propyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	639	638	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,09 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,5-7,0 (m, 13H), 6,00 en 5,95 rotameren (1:1,4) [kleinste 6,00 (d, J = 7,7 Hz), grootste 5,95 (d, J = 7,0 Hz), 1H] 3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,93 en 2,84 rotameren (2 s, 3H), 1,5 (m, 2H), 0,8 (m, 3H)
51	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	625	624	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,08 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,48-7,20 (m, 11H), 7,05 (d, j 0 7,0 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,00 en 5,96 rotameren (ongev. 1:1,3) [kleinste 6,00 (d, j 0 7,3 Hz), grootste 5,96 (d, j 0 7,0 Hz), 1H], 3,42 en 3,21 rotameren (2 m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93 en 2,83 rotameren (2 s, 3H), 1,18 en 0,87 rotameren ([grootste 1,18 9t, J = 7,3 Hz), kleinste 0,87 (t, J = 6,0 Hz), 3H]
52	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(cyclopropylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide	624	623	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 8,20 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,5-7,25 (m, 10H), 7,06 (m, 1H), 6,9 (br s, 1H), 6,42 (s, 2H),

				5,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,38 (m, 2H)
53	(S)-2-[methyl-(4'- trifluormethyl-bifenyl- 2-carbonyl)-amino]- chinoline-6-carbonzuur- (isobutylcarbamoyl- fenyl-methyl)-amide	639	638	(500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) rotameren (4:1) enige signalen ge- doubleerd $\delta = 8,15$ (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 7,0$ , 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, $J =$ 6,5 Hz, 1H), 7,70 (d, $J =$ 8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, $J =$ 6,5 Hz, 1H), 7,49-7,19 (m, 11H), 7,04 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 6,13 en 5,88 ro- tameren [grootste 6,13 (m), 5,88 (m), 1H], 5,69 en 5,45 rotameren [groot- ste 5,69 (d, $J = 6,5$ Hz), kleinste 5,45 (d, $J = 6,5$ Hz) 1H], 3,32 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 0,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 0,715 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 0,66 (m, 1H)
54	(S)-2-[methyl-(4'- trifluormethyl-bifenyl- 2-carbonyl)-amino]- chinoline-6-carbonzuur- (fenyl-propylcarbamoyl- methyl)-amide	626	625	(500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta = 8,10$ (s, 1H), 7,92 (dd, 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, $J =$ 6,5 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,4907,25 (m, 10H), 7,04 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,19-5,92 rotameren (5:1) [grootste 6,19 (m), klein- ste (5,92 (m), 1H], 5,68- 5,44 rotameren [grootste 5,65 (d, $J = 6,5$ Hz), kleinste (5,44 (d, $J = 7,3$ Hz), 1H], 3,32 (s, 3H),

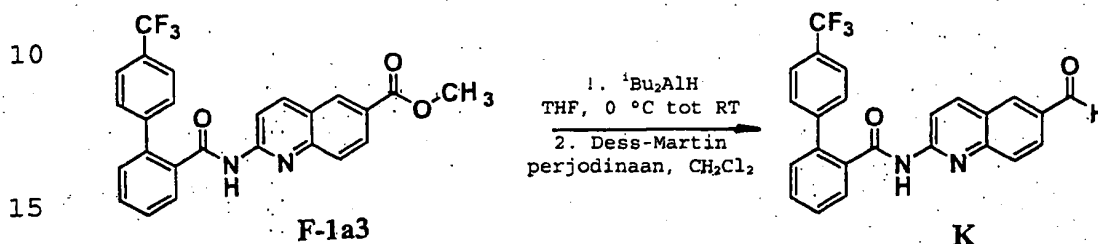
				3,15 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,74 (m, 3H),
55	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-morfolin-4-yl-2-oxo-1-fenyl-ethyl)-amide	653	652	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ = 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,37 (m, 11H), 7,20 (bs s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,14 (3, 1H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,63-3,55 (n, 4h, 3,40 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 1H)
56	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-oxo-1-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	637	636	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ = 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 3H), 8,04 (dd, 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,36 (m, 12H), 7,20 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 5,93 (m, 1 h , 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 4H)
57	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	680	679	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,825 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,7 (br s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,24 (m, 11H), 7,05 (br s, 1H), 6,90 (br (s, 1H), 6,02 (t, J = 6,0 Hz,, 1H), 5,65 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 4H), 1,38-



				1,30 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H)
58	(S)-2-[methyl-(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	688	687	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) rotameren (2:1) enige signalen gedoubleerd $\delta = 8,09$ (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,65 (d, J = d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49-7,19 (m, 14H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (br s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,08 en 6,02 rotameren [kleinste 6,07 (d, J = 7,6 Hz), grootste 6,03 (d, J = 8,0 Hz), 1H], 4,60 en 4,40 rotameren [grootste 4,6 (m), kleinste 4,4 (m), 2H], 3,32 (s, 3H), 2,88 en 2,80 rotameren [kleinste 2,88 (s), grootste 2,80 (s), 3H]

Voorbeeld 59Bereiding van (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-[[diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amino]-methyl}-chinolin-2-yl)-amide

5

(a) Bereiding van tussenproduct (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-formyl-chinolin-2-yl)-amide

Aan een oplossing van de ester (F-1a3, 1,04 g, 2,74 mM) in THF (10 ml) werd bij 0°C druppelsgewijs een oplossing van DIBAL (1,0 M in THF, 8 ml) toegevoegd. Men liet het mengsel langzaam opwarmen tot kamertemperatuur en dit werd 12 uur bij die temperatuur geroerd. De reactie werd geblust met waterige NaHCO<sub>3</sub> en het mengsel werd driemaal geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde EtOAc-fracties werden gewassen met pekkel en gedroogd (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Het mengsel werd gefiltreerd en geconcentreerd en verschaftte de overeenkomstige alcohol als een witte vaste stof (0,93 g). De alcohol werd zonder verdere zuivering gebruikt.

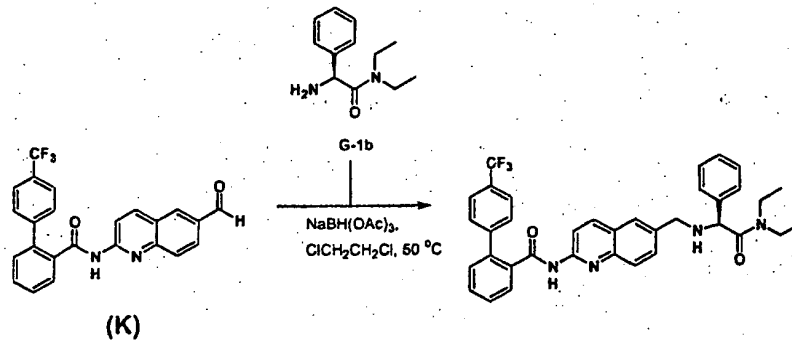
Het alcoholproduct (0,772 g, 1,83 mM) uit de bovenstaande reactie werd opgelost in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en Dess-Martin perjodinaan (0,67 g, 1,83 mM). Het mengsel werd 12 uur bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd geblust met waterige 1 N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 ml) en waterige NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), en het resulterende heterogene mengsel werd 15 min heftig geroerd. Het mengsel werd in een scheidtrechter gegoten en de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-fractie werd verwijderd. De waterige fractie werd geëxtraheerd met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De gecombineerde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-fracties werden gedroogd (MgSO<sub>4</sub>), gefiltreerd, en geconcentreerd en verschaften 0,6 g van het overeenkomstige aldehyde K. Het

product werd zonder verdere zuivering in de volgende stap gebruikt.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,18 (s, 1H), 8,51 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J$  = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,83-7,47 (overlappinge m, 9H)

(b) Bereiding van (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-([(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amino]-methyl)-chinolin-2-yl)-amide

15



20

Aan een oplossing van 4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur(6-formyl-chinolin-2-yl)-amide (K, 118 mg, 0,28 mM) in dichloorethaan (2,5 ml) werd het aminehydrochloridezout van G-1b (0,42 mM, 1,5 equiv) toegevoegd, gevolgd door triethylamine (58  $\mu\text{l}$ , 0,42 mM). Natriumtriacetoxycoborhydride werd toegevoegd en het mengsel werd 16 uur bij 30 50°C geroerd. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel direct aangebracht op een kleine silicagelkolom. Het product werd geëlueerd met 75 % EtOAc in hexanen. HPLC-retentietijd, 1,74 min; ESMS (M+1), 611; berekende Mw, 610.

35

De verbindingen in Tabel 2 werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog

aan die voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 59.

Tabel 2

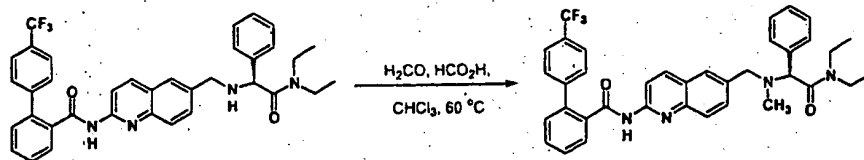
<u>Vb.n</u> <u>r.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentie-</u> <u>tijd</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>mol.gew.</u>
60	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {[(benzyl-methyl-carbamoyl)- fenyl-methyl]-amino)-methyl)- chinolin-2-yl]-amide	2,60	569	568
61	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {[(butyl-methyl-carbamoyl)- fenyl-methyl]-amino)-methyl)- chinolin-2-yl]-amide	2,62	625	624
62	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {[(methyl-pentyl-carbamoyl)- fenyl-methyl]-amino)-methyl)- chinolin-2-yl]-amide	2,73	640	639
63	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {[(pentylcarbamoyl-fenyl- methyl)-amino]-methyl)- chinolin-2-yl]-amide	2,73	626	625

## Voorbeeld 64

Bereiding van (S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6-{[(diethylcarbamoyl-fenyl-methyl)-methyl-amino]-methyl}-chinolin-2-yl)-amide

5

10



Aan een oplossing van het amine (0,1 mM) in  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) werd mierenzuur (0,15 mM) en waterig formaldehyde (0,3 mM) toegevoegd en het mengsel werd 12 uur verwarmd tot  $60^\circ\text{C}$ . Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het mengsel verdund met ethylacetaat en gewassen met waterige  $\text{NaHCO}_3$  en pekkel, gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ), gefiltreerd en geconcentreerd en verschaftte de titelverbinding. HPLC-retentietijd, 2,46 min; ESMS (m+1), 625; berekende Mw, 624.

De verbindingen in Tabel 3 werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die voor de synthese van de vervolgens van Voorbeeld 55.

30

Tabel 3

<u>Vb.n</u> <u>r.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentie-</u> <u>tijd</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>mol.gew.</u>
65	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- <u>{[(butyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-methyl-amino}-methyl}-chinolin-2-yl)-amide</u>	2,62	639	638

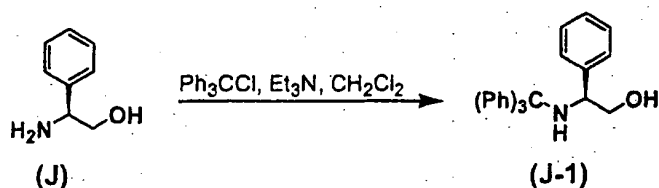
66	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {[(benzyl-methyl-carbamoyl)- fenylmethyl]-methyl-amino)- methyl)-chinolin-2-yl]-amide	2,79	673	672
67	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {(methyl-[(methyl-pentyl- carbamoyl)-fenyl-methyl]- amino)-methyl)-chinolin-2- yl]-amide	2,67	653	653
68	(S)-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonzuur-(6- {(methyl-(pentylcarbamoyl- fenyl-methyl)-amino)-methyl)- chinolin-2-yl]-amide	2,80	639	638

Voorbeeld 69

5 Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbo-  
nyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethoxy-1-fenyl-  
ethyl)-amide

(a) Bereiding van tussenproduct (S)-fenyl-2-(trityl-  
amino)-ethanol

10



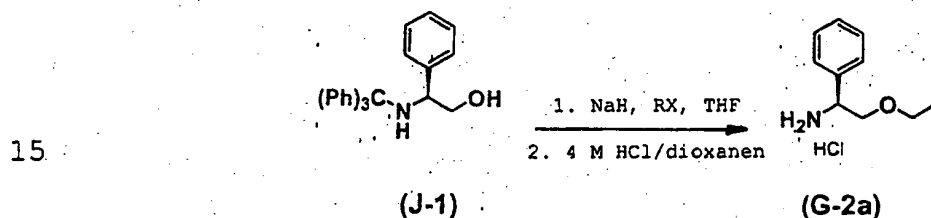
15

20 Aan een mengsel van (S)-(+)-fenylglycinol (J, 1,0 g,  
7,3 mM) en trifenylmethylchloride (2,03 g, 7,29 mM) in  
dichloormethaan (25 ml) werd triethylamine (0,74 g, 7,29  
mM) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd 12 uur bij

kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (75 ml) en gewassen met water en pekkel. De ethylacetaatfractie werd gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ), gefiltreerd en geconcentreerd. De vaste stof werd zonder verdere zuivering gebruikt.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,53-7,51 (m, 5H), 7,28-7,15 (m, 15H), 3,81 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H)

10 (b) Bereiding van tussenproduct (S)-2-ethoxy-1-fenyl-ethylaminehydrochloride



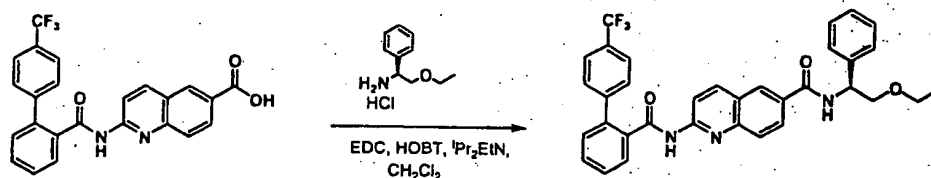
20 (S)-Fenyl-2-(trityl-amino)-ethanol (J-1, 0,1 g, 0,26 mM) werd opgelost in THF (3 ml). Natriumhydride (25 mg, 1,05 mM) werd toegevoegd en het mengsel werd 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd. De ethylbromide (0,52 mM) werd toegevoegd en het mengsel werd 4 uur verwarmd tot

25 50°C. De reactie werd geblust met water en het mengsel werd verdund met ethylacetaat. De ethylacetaatfractie werd gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ), gefiltreerd en geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (silica-gel), eluerend met EtOAc/hexanen.

30 Het product uit de bovenstaande reactie werd behandeld met 4 M HCl/dioxaan (2 ml). Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel geconcentreerd en onder hoogvacuüm gedroogd en verschaftte de titelverbinding.

(c) Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethoxy-1-fenyl-ethyl)-amide

5



10

Deze verbinding werd bereid op een wijze analoog aan die beschreven in Voorbeeld 1(b). HPLC-retentietijd, 2,21 min; ESMS (m+1), 584; berekende Mw, 583.

20

De verbindingen in Tabel 4 werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die beschreven in Voorbeeld (1b).

Tabel 4

<u>Vb.n</u> <u>r.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentie-</u> <u>tijd</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>mol.gew.</u>
70	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-methoxy-1-fenyl-ethyl)-amide	2,10	571	570
71	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-butoxy-1-fenyl-ethyl)-amide	2,58	612	611
72	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzyloxy-1-fenyl-ethyl)-amide	2,35	646	645



73	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-fenyl-2-(4-trifluormethyl-benzyloxy)-ethyl]-amide	2,41	714	715
74	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(2-chloor-benzyloxy)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,41	680	679
75	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(2-methyl-benzyloxy)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,38	660	659
76	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(3-chloor-benzyloxy)-1-fenyl-ethyl]-amide	3,45	680	681
77	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(3-methyl-benzyloxy)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,40	660	659
78	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-fenyl-2-(3-trifluormethyl-fenoxy)-ethyl]-amide	2,46	700	699

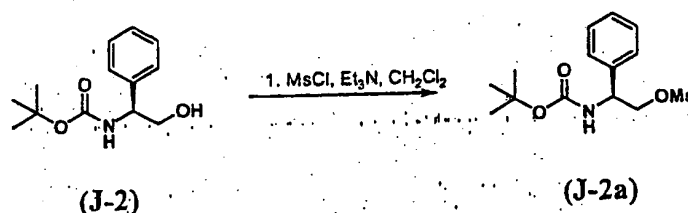
Voorbeeld 79

Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-2-propionyl-amino-ethyl)-amide

5

(a) Bereiding van tussenproduct (S)-methaansulfonzuur-2-tert-butoxycarbonylamino-2-fenyl-ethylester

10



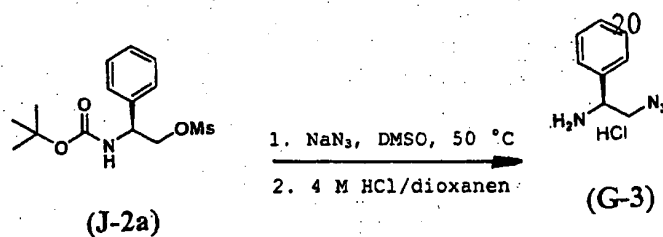
15

Tussenproduct (J-2a) werd bereid volgens de procedure beschreven in Giuseppe A.M. Giardina c.s., J. Med. Chem. 1999, 42, 1053-1065.

20

(b) Bereiding van tussenproduct (S)-2-azido-1-fenyl-ethylaminehydrochloride

25

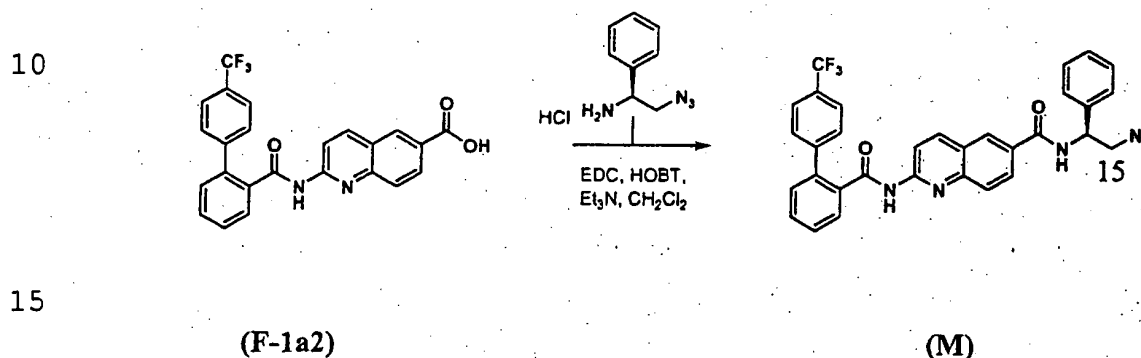


30

(S)-Methaansulfonzuur-2-tert-butoxycarbonylamino-2-fenyl-ethylester, (J-2a, 1,1 g, 3,48 mM) werd opgelost in DMSO (25 ml) en behandeld met natriumazide (0,45 g, 7,0 mM). Het mengsel werd 24 uur verwarmd tot 50°C. Na afkoe-  
35 len tot kamertemperatuur werd het mengsel in koud water (75 ml) gegoten. De vaste stof werd opgevangen door filtratie en 24 uur onder hoogvacuüm gedroogd. De vaste stof

werd geroerd in 4 N HCl/dioxaan gedurende 30 min en vervolgens geconcentreerd. De vaste stof werd zonder verdere zuivering gebruikt.

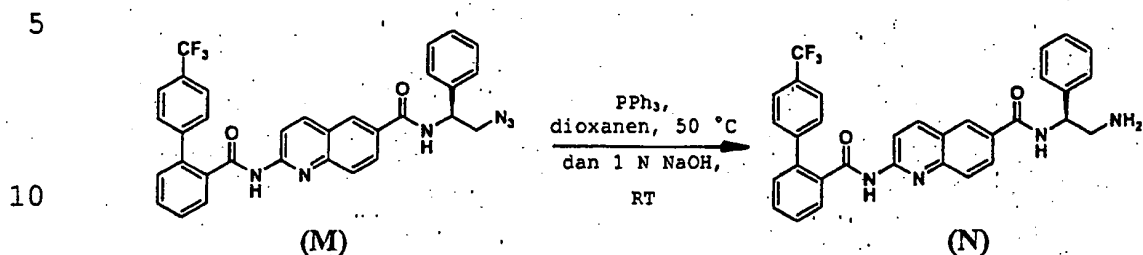
5 (c) Bereiding van tussenproduct (S)-2-[(4'-trifluor-  
methyl-bifenyyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-  
(2-azido-1-fenyl-ethyl)amide



20 2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur, (F-1a2, 0,78 g, 1,79 mM), (S)-2-  
 azido-1-fenyl-ethylaminehydrochloride (0,36 g, 1,76 mM),  
 EDC (0,41 g, 2,15 mM) en HOBT (10 mg, 0,075 mM) werden op-  
 gelost in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) en behandeld met triethylamine  
 (0,75 ml, 5,4 mM). Het mengsel werd 16 uur bij kamertempe-  
 25 ratuur geroerd, werd vervolgens verdund met EtOAc (75 ml)  
 en gewassen met 0,5 N HCl (20 ml), waterige NaHCO<sub>3</sub> (20  
 ml), en pekkel. De EtOAc-fractie werd gedroogd (MgSO<sub>4</sub>), ge-  
 filtreerd en geconcentreerd. ESMS (m+1), 581; berekende  
 Mw, 580.

30

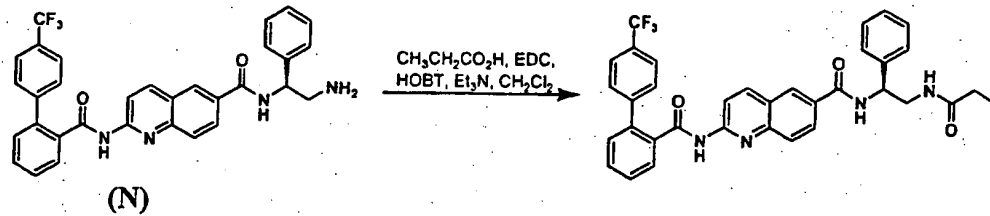
(d) Bereiding van tussenproduct (S)-2-[(4'-trifluoromethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-amino-1-fenyl-ethyl)amide



(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 15 chinoline-6-carbonzuur-(2-azido-1-fenyl-ethyl)amide (M,  
 0,722 mg, 1,22 mM) werd opgelost in dioxaan (10 ml). Tri-  
 fenylfosfine (0,35 g, 1,34 mM) werd toegevoegd en het  
 mengsel werd 4 uur bij 50°C geroerd. Het mengsel werd van  
 de warmte verwijderd en behandeld met een waterige oplos-  
 20 sing van NaOH (1 N, 5 ml). Het resulterende mengsel werd 2  
 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd behan-  
 deld met 1 N HCl (10 ml) en 12 uur geroerd. Het precipi-  
 taat werd door filtratie opgevangen en gewassen met ether.  
 De vaste stof werd onder hoogvacuüm gedroogd en verschaftte  
 25 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-  
 chinoline-6-carbonzuur-(2-amino-1-fenyl-ethyl)-amide. ESMS  
 (m+1), 555; berekende Mw, 554.

(e) Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide

5



10

(S)-2-[(4'-Trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-amino-1-fenyl-ethyl)-amide (N, 15 30 mg, 0,05 mM), propionzuur (0,075 mM), EDC (14 mg, 0,075 mM), HOBT (11 mg, 0,075 mM) en triethylamine (0,03 ml, 0,21 mM) werden opgenomen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) en 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd geconcentreerd en de rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (silicagel) eluerend met EtOAc/hexanen. HPLC- 20 retentietijd, 2,87 min; ESMS (m+1), 611; berekende Mw, 610.

De verbindingen in Tabel 5 werden bereid uit geschikte 25 uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 79.

30

Tabel 5

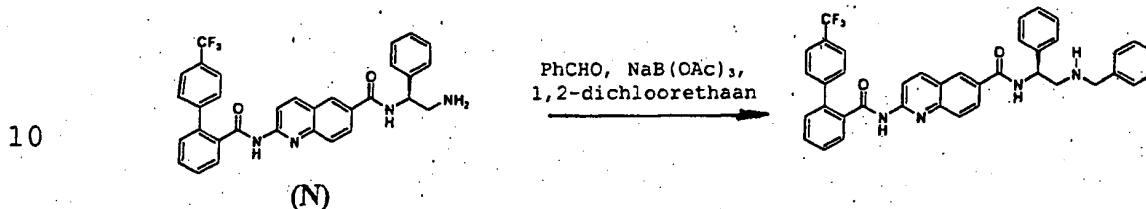
Vb.n r.	Verbindingsnaam	HPLC-retentie- tijd	ESMS (m+1)	Ber. mol.gew.
80	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-acetylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,70	597	596

81	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide	2,87	611	610
82	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-butyrylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,92	626	264
83	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-pentanoylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	3,03	639	638
84	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzoylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	3,10	659	3,1
85	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-methaansulfonylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,91	634	633
86	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-fenyl-2-(tolueen-4-sulfonylamino)-ethyl]-amide	3,17	710	709
87	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-fenyl-2-(propaan-1-sulfonylamino)-ethyl]-amide	3,08	662	661
88	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-	3,17	696	695

	chinoline-6-carbonzuur-(2-benzeensulfonylamino-1-fenyl-ethyl)-amide			
89	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(butaan-1-sulfonylamino)-1-fenyl-ethyl]-amide	3,17	676	675
90	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-ethaansulfonylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,99	648	647

Voorbeeld 91

Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-benzylamino-1-fenyl-ethyl)-amide



15 (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-amino-1-fenyl-ethyl)-amide (N, 30 mg, 0,05 mM) werd opgelost in 1,2-dichloorethaan. Benzaldehyde (0,15 mM) werd toegevoegd gevolgd door natrium-triacetoxyborhydride (110 mg, 0,51 mM). Het mengsel werd

20 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd geconcentreerd, en de rest werd gezuiverd met behulp van flashchromatografie (silicagel) eluerend met EtOAc/hexanen.

25 HPLC-retentietijd, 2,75 min; ESMS (m+1), 645; berekende Mw, 644.

1028192

De verbindingen in Tabel 6 werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 91.

5

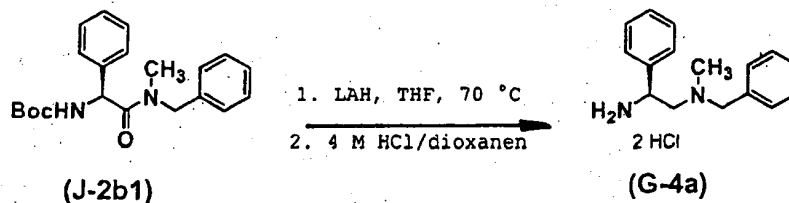
Tabel 6

<u>Vb.n</u> <u>r.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentie-</u> <u>tijd</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>mol.gew.</u>
92	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-dipropylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,77	639	638
93	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(2-dibutylamino-1-fenyl-ethyl)-amide	2,96	667	666

Voorbeeld 94

10 Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(benzyl-methyl-amino)-1-fenyl-ethyl]-amide

15 (a) Bereiding van tussenproduct (S)-N<sup>2</sup>-benzyl-N<sup>2</sup>-methyl-1-fenyl-ethaan-1,2-diamine



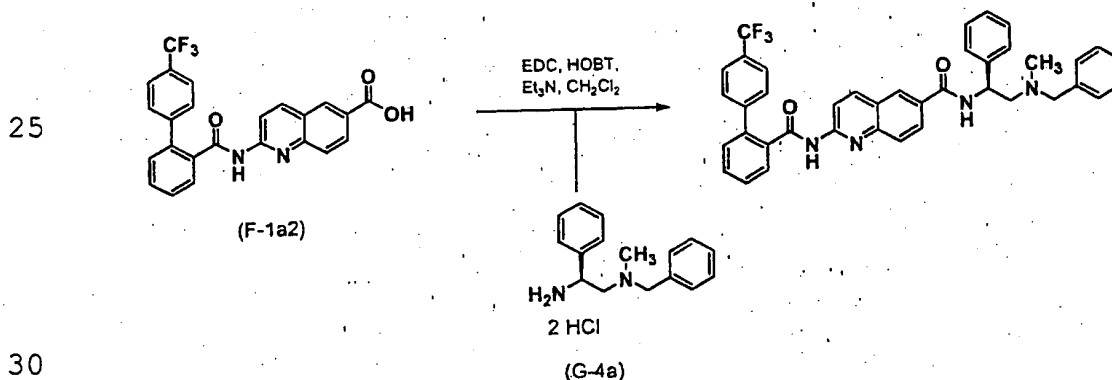
(S)-(Benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-carbaminezuur-tert-butylester (J-2b1) kan worden bereid zoals



beschreven in Voorbeeld 44(e) van PCT-octrooiaanvraag publicatienr. WO 03/002533.

Aan een oplossing van (S)-(benzyl-methyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-carbaminezuur-tert-butylester (J-2b1, 1,0 mM) in THF werd LAH (0,15 g, 4 mM) in porties toegevoegd. Het mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd langzaam in een waterige oplossing van NaOH (0,5 N, 50 ml) . Het resulterende mengsel werd 3 maal ge-extraheerd met ethylacetaat (25 ml). De gecombineerde ethylacetaatfracties werden gewassen met pekkel, gedroogd (MgSO<sub>4</sub>), gefiltreerd en geconcentreerd. Het product werd behandeld met 4 M HCl in dioxaan (4 ml). Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel geconcentreerd en werd de rest 16 uur onder hoogvacuüm gedroogd. De resulterende vaste stof werd zonder verdere zuivering gebruikt.

(b) Bereiding van (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(benzyl-methyl-amino)-1-fenyl-ethyl]-amide



De titelverbinding werd bereid op een wijze analoog aan die beschreven in Voorbeeld 1(b). HPLC-retentietijd, 2,65 min; ESMS (m+1), 660; berekende Mw, 659.

De verbindingen in Tabel 7 werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die beschreven in Voorbeeld (1b).

5

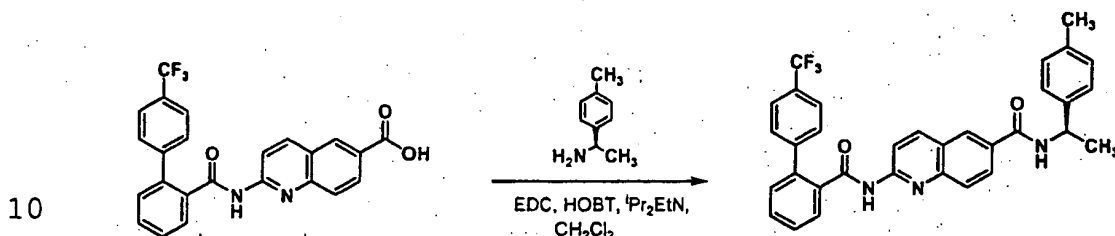
Tabel 7

<u>Vb.n</u> <u>r.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>HPLC-retentie-</u> <u>tijd</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u>Ber.</u> <u>mol.gew.</u>
95	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(ethyl-propyl-amino)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,56	625	624
96	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(butyl-ethyl-amino)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,52	639	638
97	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[2-(methyl-pentyl-amino)-1-fenyl-ethyl]-amide	2,71	639	638

## Voorbeeld 98

Bereiding van (R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-p-tolyl-ethyl)-amide

5



Deze verbinding werd bereid op een wijze analoog aan die beschreven in Voorbeeld (1b). HPLC-retentietijd, 3,23 min; ESMS (m+1), 554; berekende Mw, 553.

De verbindingen in Tabellen 8(a) en 8(b) werden bereid uit geschikte uitgangsmaterialen met behulp van procedures analoog aan die beschreven in Voorbeeld (1b).

Tabel 8(a)

Vb.n r.	Verbindingsnaam	HPLC-retentie- tijd	ESMS (m+1)	Ber. mol.gew.
99	(R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(4-methoxy-fenyl)-ethyl]-amide	3,10	570	569
100	(R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(3-methoxy-fenyl)-ethyl]-amide	3,09	570	569
101	(R)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-propyl)-amide	2,78	554	553

102	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(4-trifluormethyl-fenyl)-propyl]-amide	2,40	622	621
103	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(3-trifluormethyl-fenyl)-propyl]-amide	2,33	622	621
104	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[1-(4-chloor-fenyl)-pentyl]-amide	3,47	616	615
105	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-hexyl)-amide	3,23	596	595
106	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-decyl)-amide	3,53	652	651
107	2-[(4'-isopropyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-propyl)-amide			527

Tabel 8 (c)

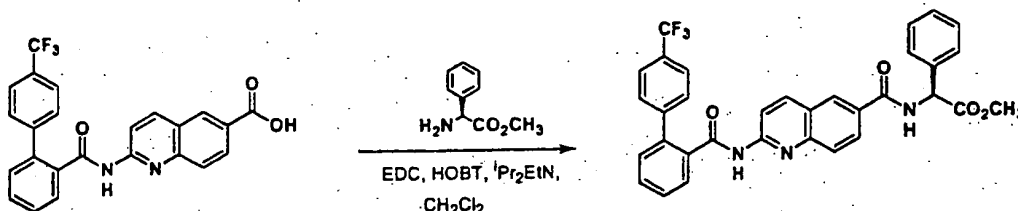
<u>Vb.</u> <u>nr.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>	<u><sup>1</sup>H NMR</u>
108	(S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	603	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl): δ 6,35 (d, 1H), 7,05-7,65 (c, 15H), 7,97 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,42 (c, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

109	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-propyl)-amide	565	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl): δ 0,88 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,2-7,7 (c, 10H), 7,80 (d, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (c, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,71 (s, 1H).
110	2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	541	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,58 (d, 3H), 5,38 (c, 1H), 7,2-7,7 (c, 10H), 7,94 (d, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,4 (c, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,72 (c, 1H).
111	(S)-2-[(4'-isopropyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	578	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,16 (d, 6H), 2,84 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,2-7,47 (c, 11H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,63 (d, 2H).
112	(S)-2-[(4'-tert-butyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	592	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl): δ 1,23 (d, 9H), 2,84 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,2-7,47 (c, 11H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,63 (d, 2H).

Voorbeeld 113

(S)-Fenyl-({2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-  
amino]-chinoline-6-carbonyl)-amino)-azijnzuur-methylester

5



10

Deze verbinding werd bereid op een wijze analoog aan die beschreven in Voorbeeld (1b). Het tussenproduct fenyl-glycinemethylester is commercieel verkrijgbaar. HPLC-retentietijd, 2,86 min; ESMS (m+1), 584; berekende Mw, 583.

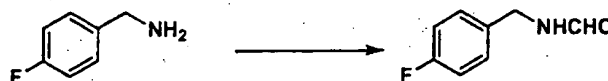
15

Voorbeeld 114

20 (S)-2-[(4'-tert-Butylbifenyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-  
carbonsuur-{[(4-fluorbenzyl)methylcarbamoyl]fenylmethyl}-  
amide

25

a) Bereiding van tussenproduct N-(4-fluorbenzyl)form-  
amide



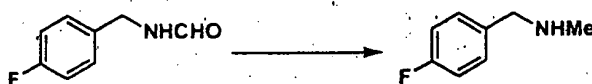
30

Een oplossing van 4-fluorobenzylamine (20 g, 160 mmol) in ethylformiaat werd 4 uur verwarmd tot koken onder terugvloei-cooling. Na afkoelen werd het oplosmiddel verdampt en leverde een gele vaste stof. Wrijven met koude EtOAc leverde de titelverbinding als een witte vaste stof (17,46

35

g, 71 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,24 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,91 (br s, 1H), 4,42 (d, 2H).

5 b) Bereiding van tussenproduct (4-Fluorbenzyl)methyl-  
amine

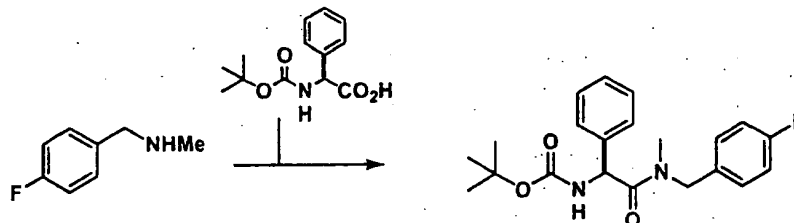


10

Een oplossing van N-(4-fluorbenzyl)formamide (17,46 g, 114 mol) in THF (100 ml) werd afgekoeld in een ijsbad  
15 ( $0^\circ\text{C}$ ). Lithiumaluminiumhydride (7,2 g, 190 mmol) werd vervolgens voorzichtig onder roeren in porties toegevoegd. Het koelbad werd verwijderd en het reactiemengsel werd ongeveer 64 uur bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd verdund met diethylether en wederom afgekoeld in een  
20 ijsbad. Deze werd vervolgens geblust door voorzichtige druppelsgewijze toevoeging van waterige 1 N NaOH-oplossing gevolgd door verzadigde waterige  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -oplossing. Het resulterende mengsel werd gefiltreerd, waarbij de opgevangen vaste stof werd gewassen met diethylether. Het filtraat  
25 werd geconcentreerd en leverde de titelverbinding als een heldere olie (15,2 g, 96 %).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (m, 2H), 7,02 (t, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

c) Bereiding tussenproduct van (S)-{[(4-fluorbenzyl)-methylcarbamoyl]fenylmethyl}carbamidezuur-tert-butylester

5



10

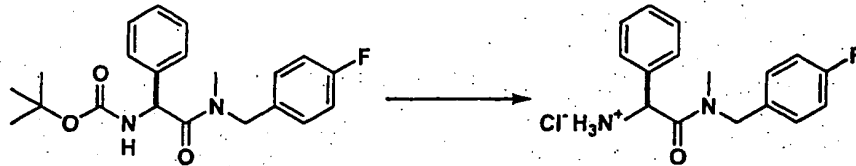
Een oplossing van N-Boc-L-fenylglycine (H, 17,2 g, 68,5 mmol) en (4-fluorbenzyl)methylamine (10,47 g, 75,3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (550 ml) werd afgekoeld tot 0°C. Diisopropylethylamine (35,8 ml, 205 mmol) en PyBrOP (38,3 g, 82,1 mmol) werden vervolgens achtereenvolgens toegevoegd. Het koelbad werd verwijderd en het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd verdampt en de titelverbinding (24,5 g, 96 %) werd geïsoleerd met behulp van chromatografie over silica-gel eluerend met een gradiënt van 40 % tot 60 % ethylacetaat in hexaan. <sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,02 (d, 0,3H), 5,56 (d, 0,7H), 2,83 (s, 0,9H), 2,78 (s, 2,1H), 1,40 (s, 6,3H), 1,39 (s, 2,7H).

25



d) Bereiding van tussenproduct (S)-2-amino-N-(4-fluorbenzyl)-N-methyl-2-fenylaceetamidehydrochloride

5



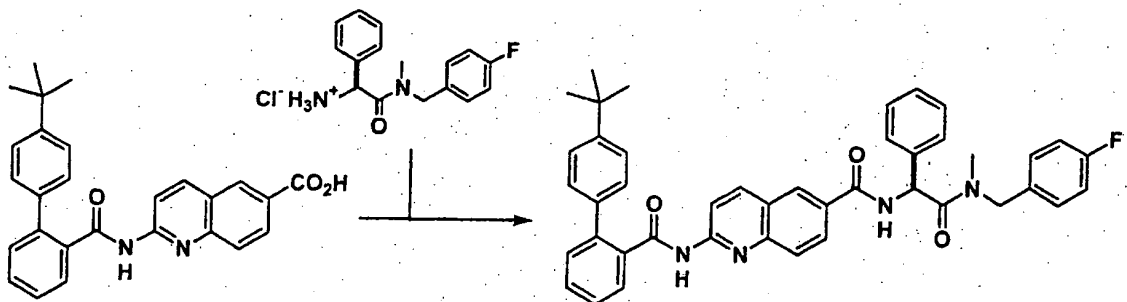
10

Een oplossing van HCl in dioxaan (4 M, 100 ml) werd afgekoeld in een ijsbad en toegevoegd aan (S)-{[(4-fluorbenzyl)methylcarbamoyl]fenylmethyl}carbaminezuur-  
 15 tert-butylester (9,49 g, 25,5 mmol). Het reactiemengsel werd vervolgens 5 uur geroerd, waarbij men de temperatuur liet oplopen tot kamertemperatuur gedurende deze periode. Vluchtige stoffen, waaronder HCl en oplosmiddel, werden verdampt en leverden de titelverbinding als een witte vaste stof (7,9 g, 100 %). <sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,94 (br s, 3H), 5,94 (br s, 0,3H), 5,82 (br s, 0,7H), 2,66 (s, 0,9H), 2,64 (s, 2,1H).

e) Bereiding van (S)-2-[(4'-tert-butylbifenyyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-{[(4-fluorbenzyl)methylcarbamoyl]fenylmethyl}amide

25

30



35

Aan een oplossing van 2-[(4'-tert-butylbifenyyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur (11,0 g, 26 mmol)

en (S)-2-amino-N-(4-fluorbenzyl)-N-methyl-2-fenylacetamidehydrochloride (12,04 g, 39 mmol in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) werd bij kamertemperatuur triethylamine (5,4 ml, 39 mmol) en N,N-dimethylaminopropylethylcarbodiimidehydrochloride (7,48 g, 39 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Vluchtige stoffen, waaronder oplosmiddel, werden onder vacuüm verdampt. De titelverbinding, een witte amorfe vaste stof (14,4 g, 82 %), werd geïsoleerd door chromatografie over silicagel eluerend met een gradiënt van 40 % tot 60 % ethylacetaat in hexaan. <sup>1</sup>H NMR (geselecteerde signalen, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,15 (d, 0,3H), 6,09 (d, 0,7H), 2,91 (s, 0,9H), 2,86 (s, 2,1H), 1,23 (s, 9H). MS m/z 679 (M+1).

De verbindingen in Tabel 9(a) werden bereid met behulp van procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van de verbinding van Voorbeeld 114 met behulp van geschikt gesubstitueerde uitgangsmaterialen/tussenproducten welke commercieel verkrijgbaar zijn, bereid op een wijze analoog aan de werkwijzen hierboven beschreven voor andere tussenproducten, of bereid met behulp van de vakman bekende procedures.

Tabel 9(a)

<u>Vb.</u> <u>nr.</u>	<u>Verbindingsnaam</u>	<u>Geselecteerde <sup>1</sup>H</u> <u>NMR-signalen (CD-</u> <u>Cl<sub>3</sub>)</u>	<u>ESMS</u> <u>(m+1)</u>
115	(R)-2-[(4'-benzyloxybifenyyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-ethyl)amide	5,01 (s, 2H); 5,4 (m, 1H); 1,65 (d, 3H)	578
116	(S)-2-[(4'-benzyloxybifenyyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-ylmethyl)amide	5,0 (s, 2H)	641
117	(S)-2-[(4'-benzyloxybifenyyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(isopropyl-carbamoylfenylmethyl)amide	5,01 (s, 2H); 4,13 (m, 1H); 1,18 (d, 3H); 1,07 (d, 3H)	649

118	(S)-3-[2-((2-((4'-benzyloxybiferyl-2-amino)chinoline-6-carbonyl)amino)-2-fenyl-acetylamino)propionzuurbenzylester	5,06 (s, 2H); 5,00 (m, 2H); 3,55, (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 2,57 (m, 2H)	769
119	(R)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-ethyl)amide	2,84 (m, 1H); 1,62 (d, 3H); 1,14 (d, 6H)	514
120	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-ylmethyl)amide	2,84 (m, 1H); 1,16 (d, 6H)	577
121	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(carbamoylefenylmethyl)amide		543
122	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(isopropyl-carbamoylefenylmethyl)amide	5,03 (s, 2H); 2,83 (m, 1H); 1,13 (d, 6H)	705
123	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-(tert-butyl-carbamoylefenylmethyl)amide	5,51 (d, 1H); 2,84 (m, 1H); 1,31 (s, 9H); 1,15 (d, 6H)	599
124	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-[(benzylmethylcarbamoylefenylmethyl)-amide	6,13 (d, 0,3H); 6,09 (d, 0,7H); 2,89 (s, 0,9H); 2,85 (s, 2,1H); 1,13 (d, 6H)	647
125	(S)-2-[(4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-[[4-fluor-benzyl)methylcarbamoylefenylmethyl)amide	6,15 (d, 0,3H); 6,10 (d, 0,7H); 2,93 (s, 0,9H); 2,88 (s, 2,1H); 1,18 (d, 6H)	
126	3-[2-((2-((4'-isopropylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonyl)-amino)-2-fenyl-acetylamino]propionzuurbenzylester	5,55 (d, 1H); 5,04 (s, 2H); 1,13 (d, 6H)	705
127	(S)-2-[(4'-methylbiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-	6,36 (d, 1H); 2,31 (s, 3H)	549

	(fenylpyridin-2-ylmethyl)amide		
128	(S)-2-[(4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[4-fluorbenzyl)-methylcarbamoyl]fenylmethyl)amide	6,13 (d, 0,3H); 6,08 (d, 0,7H); 2,90 (s, 0,9H); 2,86 (s, 2,1H); 2,30 (s, 3H)	637
129	(S)-2-[(4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluorbenzyl-carbamoyl)fenylmethyl]-amide	6,00 (d, 1H); 4,24 (m, 2H); 2,24 (s, 3H)	623
130	(S)-2-[(4'-methylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)-fenylmethyl]amide	6,12 (d, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,98 (s, 2,1H); 2,94 (s, 0,9H)	620
131	(S)-2-[(4'-isopropylbifenyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluorbenzylcarbamoyl)fenylmethyl]-amide	5,65 (d, 1H); 4,42 (s,H); 2,85 (m, 1H); 1,15 (d, 6H)	651
132	(S)-2-[(4'-isopropylbifenyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethylcarbamoyl)-fenylmethyl]amide	6,12 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,83 (m, 1H); 1,14 (d, 6H);	648
133	(S)-2-[(4'-isopropylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-{fenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]-methyl)amide	5,96 (d, 1H); 4,32 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 1,03 (m, 6H)	634
134	(S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[4-fluor-benzyl)methylcarbamoyl]-fenylmethyl)amide	6,15 (d, 0,3H); 6,09 (d, 0,7H); 2,91 (s, 0,9H); 2,86 (s, 2,1H); 1,23 (s, 9H)	679
135	(S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluor-benzylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	5,65 (d, 1H); 4,43 (m, 2H); 1,23 (s, )H)	665
136	(S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-	6,11 (m, 1H); 3,01 (0,9H); 2,99	662

	[(methylpyridin-2-ylmethylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	(2,1H); 1,21 (s, 9H)	
137	(S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-{fenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]methyl}amide	5,93 (d, 1H); 4,36 (m, 2H); 1,12 (s, )H)	648
138	(R)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-(1-fenyl-ethyl)amide	6,40 (d, 1H); 5,38 (m, 1H); 1,64 (d,H); 1,23 (s, 9H)	528
139	(S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-ylmethyl)amide	6,35 (d, 1H); 1,23 (s, 9H)	591
140	(S)-2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[4-fluorbenzyl)methylcarbamoyl]fenylmethyl}amide	6,13 (d, 0,3H); 6,08 (d, 0,7H); 2,88 (s, 0,9H); 2,85 (s, 2,1H); 2,58 (q, 2H); 1,14 (t, 3H)	651
141	(S)-2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluorbenzyl-carbamoyl)fenylmethyl]-amide	5,74 (d, 1H); 4,39 (d, 2H); 2,58 (q, 2H); 1,14 (t, 3H)	637
142	(S)-2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	6,11 (m, 1H); 3,03 (s, 0,9H); 3,00 (s, 2,1H); 2,59 (q, 2H); 1,15 (t, 3H)	634
143	(S)-2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-{fenyl-[(pyridin-2-ylmethylcarbamoyl)-methyl]amide	5,76 (d, 1H); 4,63 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 2,58 (q, 2H); 1,14 (t, 3H)	620
144	(S)-2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-(fenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6,35 (d, 1H); 2,60 (q, 2H); 1,14 (t, 3H)	563
145	2-[(4'-ethylbifenyl-2-carbonyl)-	6,48 (d, 1H);	562

	amino]chinoline-6-carbonzuur- benzhydrylamide	2,60 (q, 2H); 1,15 (t, 3H)	
146	(S)-2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4- fluorbenzyl)-methylcarbamoyl]fenyl- methyl]amide	6,13 (d, 0,3H); 6,08 (d, 0,7H); 2,90 (s, 0,9H); 2,85 (s, 2,1H); 2,52 (t, 2H); 1,52 (m, 2H); 0,76 (t, 3H)	665
147	(S)-2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4- fluorbenzyl-carbamoyl)fenylmethyl]- amide	5,92 (d, 1H); 4,30 (m, 2H); 2,50 (t, 2H); 1,52 (m, 2H); 0,77 (t, 3H)	651
148	(S)-2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- [(methylpyridin-2-yl- methylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	6,12 (m, 1h, 3,03 (s, 0,9H); 3,00 (s, 2,1H); 2,53 (t, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,76 (t, 3H)	648
149	(S)-2-[(4'-propylbifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- (fenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6,36 (d, 1H); 2,54 (t, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,78 (t, 3H)	577
150	(S)-2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4- fluorbenzyl)-methylcarbamoyl]fenyl- methyl]amide	6,14 (d, 0,3H); 6,08 (d, 0,7H); 3,74 (s, 3H); 2,90 (s, 0,9H); 2,86 (s, 2,1H)	653
151	(S)-2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4- fluorbenzyl-carbamoyl)fenylmethyl]- amide	5,70 (d, 1H); 4,41 (d, 2H); 3,74 (s, 3H)	639
152	(S)-2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- [(methylpyridin-2-yl- methylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	6,12 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,03 (s, 0,9H); 3,00 (s, 2,1H)	636
153	(S)-2-[(4'-methoxybifenyl-2-carbonyl)-	6,35 (d, 1H);	565

1028192

	amino]chinoline-6-carbonzuur- (fenylpyridin-2-yl-methyl)amide	3,75 (s, 3H)	
154	(S)-2-[(4'-benzyloxybifenyyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- [(4-fluor- benzylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	5,67 (d, 1h, 5,00 (s, 2H); 4,43 (m, 2H)	715
155	(S)-2-[(4'-ethoxybifenyyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[[4- fluorbenzyl)-methylcarbamoyl]fenyl- methyl]amide	6,14 (d, 0,3H); 6,08 (d, 0,7H); 3,83 (m, 2H); 2,81 (s, 2,1H); 2,72 (0,9H); 1,22 (t, 3H)	667
156	(S)-2-[(4'-ethoxybifenyyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur-[(4- fluorbenzyl-carbamoyl)fenylmethyl]amide	5,65 (d, 1H); 4,44 (m, 2H); 3,98 (q, 2H); 1,34 (t, 3H)	653
157	(S)-2-[(4'-ethoxybifenyyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- [(methylpyridin-2-yl- methylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	6,12 (m, 1H); 3,93 (m, 2H); 2,99 (s, 2,1H); 2,97 (s, 0,9H); 1,29 (t, 3H)	650
158	(S)-2-[(4'-ethoxybifenyyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- (fenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6,36 (d, 1H); 3,94 (q, 2H); 1,32 (t, 3H)	579
159	(S)-2-[(4'-ethoxybifenyyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- benzhydrylamide	6,49 (d, 1H); 3,97 (q, 2H); 1,34 (t, 3H)	578
160	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyyl-2- carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- [[4-fluorbenzyl)- methylcarbamoyl]fenylmethyl]amide	6,14 (d, 0,3); 6,08 (0,7H); 4,48 (m, 1H); 2,83 (s, 2,1H); 2,77 (s, 0,9H); 1,23 (d, 6H)	681
161	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyyl-2- carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- [(4-fluorbenzyl- carbamoyl)fenylmethyl]amide	5,84 (d, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 1,24 (d, 6H)	667

162	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)fenylmethyl]amide	6,13 (m, 1H); 4,40 (m, 1H)	664
163	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[methyl(4-trifluormethylbenzyl)-carbamoyl]fenylmethyl]amide	6,12 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 2,94 (s, 0,9H); 2,91 (s, 2,1H); 1,22 (d, 1H)	731
164	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[fenyl(4-trifluormethylbenzyl-carbamoyl)methyl]amide	5,84 (d, 1H); 1,23 (d, 6H)	717
165	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[5-chloor-pyridin-2-ylmethyl)-methylcarbamoyl]-fenylmethyl]amide	6,09 (m, 1H); 4,71 (m, 2H); 4,48 (m, 1H); 3,01 (s, 0,9H); 3,00 (s, 2,1H); 1,24 (m, 6H)	699
166	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[5-chloor-pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]fenylmethyl]amide	5,75 (d, 1H); 1,23 (d, 6H)	685
167	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[methyl(5-trifluormethylpyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]fenylmethyl]amide	6,13 (d, 0,7H); 6,06 (0,3H); 4,46 (m, 1H); 3,04 (s, 3H); 1,22 (d, 6H)	732
168	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-[[fenyl[(5-trifluormethylpyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]methyl]amide	5,77 (d, 1H); 4,72 (dd, 1H); 4,60 (dd, 1H); 4,48 (m, 1H); 1,23 (d, 6H)	718
169	(S)-2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-ylmethyl)amide	6,35 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 1,23 (d, 6H)	593
170	2-[(4'-isopropoxybifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur-	6,50 (d, 1H); 4,49 (m, 1H);	592



	benzhydrylamide	1,23 (d, 6H)	
171	(S)-2-[(4'-tert-butoxybiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- {[(4-fluorbenzyl)- methylcarbamoyl]fenylmethyl}amide	6,13 (d, 0,3H); 6,09 (d, 0,7H); 2,90 (s, 0,9H); 2,86 (s, 2,1H); 1,13 (s, 9H)	695
172	(S)-2-[(4'-tert-butoxybiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- [(4-fluorbenzyl- carbamoyl]fenylmethyl}amide	5,88 (d, 1H); 4,36 (m, 2H); 1,14 (s, 9H)	681
173	(S)-2-[(4'-tert-butoxybiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- [(methylpyridin-2-yl- methylcarbamoyl]fenylmethyl}amide	2,99 (s, 2,1H); 1,11 (s, 9H)	678
174	(S)-2-[(4'-isopropoxybiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- (fenyl-pyridin-2-yl-methyl)amide	6,37 (d, 1H); 1,14 (s, 9H)	607
175	2-[(4'-tert-butoxybiferyl-2-carbonyl)- amino]chinoline-6-carbonzuur- benzhydrylamide	6,50 (d, 1H); 1,15 (s, 9H)	606
176	(S)-2-[(4'-methylsulfonylbiferyl-2-carbonyl)amino]chinoline-6-carbonzuur- {[(4-fluorbenzyl)methylcarbamoyl]- fenylmethyl}amide	6,14 (d, 0,3H); 6,09 (d, 0,7H); 2,91 (s, 0,9H); 2,86 (s, 2,1H); 2,41 (s, 3H)	669
177	(S)-2-[(4'-tert-butylbiferyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur- (methyl-carbamoyl]fenylmethyl)amide	5,58 (d, 1H); 2,86 (d, 3H); 1,23 (s, 9H)	571
178	(R)-2-(2-cyclopentylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-(1-fenylethyl)- amide	6,41 (d, 1H); 5,35 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 1,61 (d, 3H)	464
179	(S)-2-(2-cyclopentylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-(carbamoyl- fenylmethyl)-amide	(CD <sub>3</sub> OD) 8,43 (m, 2H); 5,71 (s, 1H); 3,38 (m, 1H);	493
180	(S)-2-(2-cyclopentylbenzoylamino)-	5,65 (d, 1H);	535

	chinoline-6-carbonzuur- (isopropylcarbamoyl-fenylmethyl)amide	5,59 (d, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 1,07 (d, 3H); 0,98 (d, 3H)	
181	(R)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-(1- fenylethyl)amide	6,48 (d, 1H); 5,40 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 1,65 (d, 3H)	478
182	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur- (carbamoylfenylmethyl)-amide	5,75 (d, 1H); 3,01 (m, 1H)	507
183	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur- (isopropylcarbamoyl-fenylmethyl)amide	5,61 (d, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,07 (m, 1H); 1,20 (d, 3H); 1,09 (d, 3H)	549
184	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-(tert- butylcarbamoyl-fenylmethyl)amide	5,69 (d, 1H); 3,07 (m, 1H); 1,31 (s, 9H)	563
185	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-[(ethylmethyl- carbamoyl)-fenylmethyl]-amide	6,10 (d, 0,5H); 6,06 (d, 0,5H); 3,06 (m, 1H); 3,01 (s, 1,5H); 2,93 (s, 1,5H); 1,15 (t, 1,5H); 0,97 (t, 1,5)	549
186	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur- [(benzylmethylcarbamoyl)-fenylmethyl]- amide	6,18 (d, 0,3H); 6,14 (d, 0,7H); 3,07 (m, 1H); 2,95 (s, 0,9H); 2,89 (s, 2,1 H)	611
187	3-(2-([2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonyl]amino)-2- fenylacetyl-amino)- propionzuurbenzylester	5,56 (d, 1H); 5,05 (s, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,04 (m, 1H); 2,56 (m, 2H)	669

188	(S)-2-(2-cyclohexylbenzoylamino)- chinoline-6-carbonzuur-(fenylpyridin-2- yl-methyl)amide	6,40 (d, 1H); 3,08 (m, 1H)	541
189	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methoxy- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)- amide	6,36 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); (s, 9H)	622
190	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methoxy- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-[(4-fluor-benzyl)-methyl- carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	3,81 (s, 3H); 2,90 (s, 0,9H); 2,86 (s, 1,9H); 1,15 (s, 9H)	710
191	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methoxy- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethyl- carbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	3,40 (s, 3H); 3,03 (s, 0,9H); 1,15 (s, 9H)	692
192	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methoxy- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-{fenyl-[(pyridin-2- ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	4,47 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 1,16 (s, 9H)	678
193	'PF-02589043: (S)-2-[(4'-tert-butyl-6- methoxy-bifenyl-2-carbonyl)-amino]- chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluor- benzylcarbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	4,42 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,16 (s, 9H)	695
194	(S)-2-[(6-methoxy-4'-methyl-bifenyl-2- carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-[(4-fluor-benzyl)-methyl- carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	3,77 (s, 3H); 2,88 (s, 0,9H); 2,86 (s, 1,9H); 2,26 (s, 3H)	667
195	(S)-2-[(6-methyl-4'-trifluormethyl- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethyl- carbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	6,11 (m, 1H); 3,02 (s, 1,2H); 3,00 (s, 2,8H)	688
196	(S)-2-[(6-methyl-4'-trifluormethyl- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6- carbonzuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)- amide	6,36 (d, 1H); 2,03 (s, 3H)	617
197	(R)-2-[(6-methyl-4'-trifluormethyl- bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-	5,34 dq, 1H); 2,15 (s, 3H)	554

	carbonsuur-(1-fenyl-ethyl)-amide		
198	(S)-2-[(6-methyl-4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur[(4-fluor-benzyl)-methyl-carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	6,10 (m, 1H); 4,75 (m, 2H); 2,90 (s, 1,1H); 2,86 (s, 2,9H)	705
199	(R)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6,35 (d, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,78 (s, 9H)	605
200	(R)-2-[(4'-isopropyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6,37 (d, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,10 (d, 6H)	591
201	'PF-02378810: (R)-2-[(6,4'-dimethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-(fenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6,35 (d, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,18 (s, 3H)	563
202	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	6,12 (m, 1H); 4,76 (m, 2H); 3,01 (s, 1,2H); 2,99 (s, 1,8H); 2,19 (s, 3H); 1,16 (s, 9H)	676
203	(S)-2-[(4'-isopropyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	6,12 (m, 1H); 4,74 (m, 2H); 3,02 (s, 0,9H); 2,99 (s, 2,1H); 2,20 (s, 3H); 1,08 (d, 6H)	663
204	(S)-2-[(6,4'-dimethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonsuur-[(methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-fenyl-methyl]-amide	6,14 (m, 1H); 4,78 (m, 2H); 3,01 (s, 1H); 3,00 (s, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,17 (s, 3H)	634
205	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-	6,13 (d, 0,25H); 6,08 (d, 0,75H);	693

	carbonzuur-[(4-fluor-benzyl)-methyl-carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	2,90 (s, 0,75H); 2,85 (s, 2,5H)	
206	(S)-2-[(4'-isopropyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur[(4-fluor-benzyl)-methyl-carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	6,14 (d, 0,25H); 6,08 (d, 0,75H); 4,6 (s, 2H); 2,87 (s, 0,75H); 2,85 (s, 2,25H); 2,18 (s, 3H)	679
207	(S)-2-[(6,4'-dimethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluor-benzyl)-methyl-carbamoyl]-fenyl-methyl)-amide	6,05 (m, 1H); 4,5 (m, 2H); 2,90 (s, 1H); 2,86 (s, 2H)	651
208	(R)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(1-fenyl-propyl)-amide	5,11 (dt, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,17 (s, 9H)	556
209	(R)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(1-fenyl-ethyl)-amide	5,37 (m, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,63 (d, 3H); 1,17 (s, 9H)	210
210	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluor-benzylcarbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	5,82 (d, 1H); 4,36 (d, 2H); 2,20 (s, 1H); 1,17 (s, 9H)	679
211	(S)-2-[(6,4'-dimethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur{fenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	5,78 (d, 1H); 4,69 (dd, 1H); 4,52 (dd, 1,2H); 2,29 (s, 3H); 2,17 (s, 3H)	620
212	(S)-2-[(6,4'-dimethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur-[(4-fluor-benzylcarbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	5,79 (d, 1H); 4,36 (d, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,16 (s, 3H)	637
213	(S)-2-[(4'-isopropyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur[(4-fluor-benzylcarbamoyl)-fenyl-methyl)-amide	5,71 (d, 1H); 4,41 (d, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,11 (d, 6H)	
214	(S)-2-[(4'-isopropyl-6-methyl-bifenyl-	5,77 (d, 1H);	648

	2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(fenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	4,65 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,16 (s, 6H)	
215	(S)-2-[(4'-tert-butyl-6-methyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(fenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	5,78 (d, 1H); 4,66 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,17 (s, 9H)	662

### Vaste amorfe dispersieformuleringen

#### MTPI-dispersievoorbeelden

5

#### Formuleringsvoorbeeld 1

De volgende werkwijze werd toegepast om een gesproeidroogde vaste amorfe dispersie te vormen, die 25  
 10 gew.% van de verbinding van Voorbeeld 1 ("Voorbeeld 1") en  
 75 gew.% HPMCAS-HG (hydroxypropylmethylcelluloseace-  
 taatsuccinaat, AQUAT-HG, verkrijgbaar bij Shin Etsu, To-  
 kio, Japan) bevatte. Ten eerste werd een sproeioplossing  
 gevormd die 1,25 gew.% Verbinding 1, 3,75 gew.% HPMCAS-HG  
 15 en 95 gew.% aceton bevatte, als volgt. Verbinding 1 en  
 aceton werden gecombineerd in een houder en ongeveer 2 uur  
 gemengd, waarbij men de verbinding liet oplossen. Vervol-  
 gens werd HPMCAS-HG direct aan dit mengsel toegevoegd, en  
 werd dit mengsel een additionele 2 uur geroerd. Dit meng-  
 20 sel werd vervolgens door een filter gevoerd met een zeef-  
 grootte van 200 µm, waarbij aldus de sproeioplossing werd  
 gevormd.

De sproeioplossing werd gepompt met behulp van een  
 hogedrukpomp naar een sproeidroger (een Niro-type XP  
 25 draagbare sproeidroger met een vloeistof-voedingsprocesvat  
 ("PSD-1"), uitgerust met een drukspuitstuk (Spraying Sys-  
 tem Pressure Nozzle and Body) (SK 72-16). De PSD-1 werd  
 uitgerust met een 9-inch kameruitbreiding. De kameruit-

breiding werd toegevoegd aan de sproeidroger om de verticale lengte van de droger te vergroten. De sproeidroger werd ook uitgerust met een 316 roestvrijstalen cirkelvormige diffundeerplaat met 1/16-inch geboorde gaten, met een  
 5 1 % open oppervlak. Dit kleine open oppervlak richtte te stroom van het drooggas om productrecirculatie binnen de sproeidroger te minimaliseren. Het spuitstuk zat gelijk met de diffundeerplaat tijdens bedrijf. De sproeioplossing werd aan het spuitstuk afgeleverd met ongeveer 190 g/min  
 10 bij een druk van 140 psig. De pomp werd gevolgd door een pulsatiedemper om pulsatie aan het spuitstuk te minimaliseren. Drooggas (b.v. stikstof) werd aan de diffundeerplaat geleverd met een debiet van 1800 g/min, en een inlaattemperatuur van 105°C. Het verdampte oplosmiddel en  
 15 nat drooggas verliet de sproeidroger bij een temperatuur van 45°C. De gesproeidroogde vaste amorfe dispersie gevormd met behulp van deze werkwijze werd opgevangen in een cycloon, vervolgens nagedroogd met behulp van een Gruenberg enkelvoudige-doorgang convectieschotel-droger werkend  
 20 bij 40°C gedurende 4 uur. De eigenschappen van de dispersie na secundair drogen waren als volgt:

Formuleringstabel 1

Bulkeigenschappen (na secundair drogen)	Waarde
Bulk specifiek volume (cc/g)	4,9
Getikt specifiek volume (cc/g)	2,9
Hausner-verhouding	1,7
Gemiddelde deeltjesdiameter ( $\mu\text{m}$ )	35
$D_{10}$ , $D_{50}$ , $D_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )	12, 31, 62
Spanwijdte ( $D_{90}-D_{10}$ )/ $D_{50}$	1,6
Rest aceton (voor secundair drogen)	2,1 %
* 10 vol% van de deeltjes hebben een diameter die kleiner is dan $D_{10}$ ; 50 vol% van de deeltjes hebben een diameter die kleiner is dan $D_{50}$ , en 90 vol% van de deeltjes hebben een diameter die kleiner is dan $D_{90}$ .	

25 Formuleringsvoorbeeld 2

1028192

Een vaste amorfe dispersie van 25 gew.% van de verbinding van Voorbeeld 1 ("Verbinding 1") en 75 gew.% HPM-CAS-HG werd ook bereid met behulp van een "mini" sproeidroger. Een sproeioplossing werd bereid door 25 mg Verbinding 1 en 75 mg HPMCAS op te lossen in 20 g aceton. De minisproeidroger bestond uit een atomiseerapparaat in de bovenkamp van een verticaal georiënteerde roestvrijstalen pijp met een diameter van 11 cm. Het atomiseerapparaat was een 2-fluïdumstraalpijp (Spraying Systems Co. 1650 fluïde kap en 64 luchtkap), waar het atomiseergas stikstof was, afgeleverd aan het spuitstuk bij 70°C en een debiet van 15 g/min, en de te sproeidrogen oplossing werd afgeleverd aan het spuitstuk bij kamertemperatuur en een debiet van 1,3 ml/min met behulp van een plunjerpomp. Filterpapier met een ondersteunende zeef werd geklemd aan het bodemeinde van de pijp om het vaste gesproeidroogde materiaal op te vangen en de stikstof en verdampt oplosmiddel te laten ontsnappen.

20

### Formuleringsvoorbeeld 3

De volgende werkwijze werd toegepast om een gesproeidroogde vaste amorfe dispersie te vormen, die 25 gew.% van de verbinding van Voorbeeld 135 ("Verbinding 135") en 75 gew.% HPMCAS-HG bevatte. Ten eerste werd een sproeioplossing gevormd die 9,89 g Verbinding 135, 29,67 g HPMCAS-HG en 525,58 g aceton bevatte. De sproeioplossing werd toegevoegd aan een tank en op druk gebracht met behulp van gecompriëerde stikstof om de oplossing door een druk-wervelatomiseerapparaat (Schlick #2 drukspuitstuk) te laten gaan, gelokaliseerd in een sproeidroogkamer.

De sproeidroogkamer bestond uit drie secties: een topsectie, een rechte-zijde sectie, en een conussectie. De topsectie had een diameter van 10,875 inch (27,6 cm), en was uitgerust met een drooggasinlaat en een sproeioplossingsinlaat. De topsectie bevatte ook een bovenste geper-



foreerde plaat en een onderste geperforeerde plaat voor het dispergeren van het drooggas binnen de sproeidroogkamer. De bovenste geperforeerde plaat strekte zich uit over de diameter van de topsectie en vormde een bovenste kamer in de topsectie van de sproeidroogkamer. De bovenste geperforeerde plaat bevatte 0,0625 inch (0,16 cm) diameter gaten met een gelijkmatige tussenruimte van 0,5 inch (1,27 cm). De onderste geperforeerde plaat strekte zich uit over de diameter van de topsectie van de sproeidroogkamer en vormde een onderste kamer van de topsectie van de sproeidroogkamer. De onderste geperforeerde plaat bevatte 0,0625 inch (0,16 cm) diameter gaten met een gelijkmatige tussenruimte van 0,25 inch (0,64 cm). Het drooggas kwam de bovenste kamer in de topsectie binnen door de drooggasinlaat en ging vervolgens door de gaten in de bovenste geperforeerde plaat. Het drooggas kwam vervolgens de onderste kamer binnen en ging door de gaten in de onderste geperforeerde plaat. Het drooggas kwam vervolgens de rechte-zijde sectie van de sproeidroogkamer binnen.

De sproeioplossing werd gevoed aan de sproeidroogkamer door de sproeioplossingsinlaat. Het druk-zwenkatomiseerapparaat werd gelijk met de boven van de onderste geperforeerde plaat gemonteerd. De sproeioplossing werd vervolgens in de rechte-zijde sectie van de sproeidroogkamer gesproeid. De rechte-zijde sectie had een diameter van 10,5 inch (26,7 cm) en een lengte van 31,75 inch (80,6 cm). Het debiet van drooggas en sproeioplossing werden zodanig gekozen dat de geatomiseerde sproeioplossing voldoende droog was op het tijdstip dat deze de wanden van de rechte-zijde sectie bereikte dat dit niet aan de wanden kleefde.

De aldus gevormde vaste deeltjes werden opgevangen in de conussectie van de sproeidroogkamer. De conussectie had een hoek van 58 graden. De diameter van de conussectie aan de top was 10,5 inch (26,7 cm), en de afstand van de top van de conussectie naar de bodem was 8,625 inch (21,9 cm).

Aan de bodem van de conussectie was een 1-inch (2,54 cm) diameter uitlaatpoort.

De gesproeidroogde deeltjes, verdampt oplosmiddel, en drooggas werden uit de sproeidroogkamer verwijderd door de  
5 uitlaatpoort en gezonden naar een cycloonscheider waar de gesproeidroogde deeltjes werden opgevangen. Het verdampte oplosmiddel en drooggas werden vervolgens gezonden naar een filter voor verwijdering van alle overblijvende deeltjes voorafgaande aan ontladen.

10 Om de gesproeidroogde dispersie te vormen, werd de sproeioplossing afgeleverd aan het spuitstuk bij een druk van ongeveer 140 psi en met een debiet van ongeveer 37 g/min. Drooggas (stikstof) kwam de sproeidroogkamer binnen met een debiet van ongeveer 425 g/min en een inlaattemperatuur van ongeveer 111°C. Het verdampte oplosmiddel en  
15 drooggas verlieten de sproeidroger bij een temperatuur van 45°C. De resulterende vaste amorfe dispersie werd opgevangen in een cycloon.

#### 20 Formuleringsvoorbeeld 4

Een vaste amorfe dispersie van 25 gew.% van de verbinding van Voorbeeld 135 ("Verbinding 135") en 75 gew.% HPMCAS-HG werd ook bereid met behulp van een "mini"  
25 sproeidroger met behulp van de procedures beschreven voor de dispersie van Formuleringsvoorbeeld 2 met de volgende uitzonderingen. De sproeioplossing werd bereid door 20 mg Verbinding 135 en 60 mg HPMCAS op te lossen in 8 g aceton. Het atomiseergas was stikstof afgeleverd aan het  
30 spuitstuk bij 70°C en een debiet van ongeveer 8 gm/min, en de te sproeidrogen oplossing werd afgeleverd aan het spuitstuk bij kamertemperatuur en een debiet van 0,65 ml/min met behulp van een plunjerpomp. Filterpapier met een ondersteunende zeef werd aan het bodemeinde van de  
35 pijp geklemd om het vaste gesproeidroogde materiaal op te vangen en de stikstof en het verdampte oplosmiddel te laten ontsnappen.

Formuleringsvoorbeeld 5

Een gesproeidroogde vaste amorfe dispersie die 25  
5 gew.% van de verbinding van Voorbeeld 114 ("Verbinding  
114") en 75 gew.% HPMCAS-HG bevatte werd gevormd met be-  
hulp van de procedures geschetst in Formuleringsvoorbeeld  
3 met de volgende uitzonderingen. De sproeidroogoplossing  
werd gevormd bevattende 10,897 g Verbinding 114, 32,7 g  
10 HPMCAS, en 579,26 g aceton. De sproeioplossing werd toege-  
voegd aan een tank en op druk gebracht met behulp van ge-  
comprimeerde stikstof om de oplossing door een druk-  
zwenkatomiseerapparaat (Schlick #2 drukspuitstuk) te voe-  
ren, gelokaliseerd in de sproeidroogkamer, zoals hierboven  
15 beschreven voor Formuleringsvoorbeeld 3.

Om de gesproeidroogde vaste stof amorf te vormen,  
werd de sproeioplossing afgeleverd aan het spuitstuk bij  
een druk van ongeveer 150 psi, en bij een debiet van onge-  
veer 38 g/min. Drooggas (stikstof) kwam de sproeidroogka-  
20 mer binnen met een debiet van ongeveer 425 g/min en een  
inlaattemperatuur van ongeveer 115°C. Het verdampte oplos-  
middel en drooggas verlieten de sproeidroger bij een tem-  
peratuur van 45°C. De resulterende vaste amorfe dispersie  
werd opgevangen in een cycloon.

25

Formuleringsvoorbeeld 6

Een vaste amorfe dispersie van 25 gew.% van de ver-  
binding van Voorbeeld 114 ("Verbinding 114") en 75 gew.%  
30 HPMCAS-HG werd ook bereid met behulp van een "mi-  
ni"sproeidroger met behulp van de procedures geschetst  
voor Voorbeeld 2 met de volgende uitzonderingen. Een  
sproeioplossing werd bereid door 20 mg Verbinding 114 en  
60 mg HPMCAS op te lossen in 8 g aceton. Het atomiseergas  
35 was stikstof afgeleverd aan het spuitstuk met 70°C en een  
debiet van ongeveer 8 g/min, en de te sproeidrogen oplos-  
sing werd aan het spuitstuk afgeleverd bij kamertempera-

tuur en een debiet van 0,65 ml/min met behulp van een  
plunjerpomp. Filterpapier met een ondersteunende zeef werd  
op het bodemeinde van de pijp geklemd om het vaste ge-  
sproeidroogde materiaal op te vangen en om de stikstof en  
5 verdampte oplosmiddel te laten ontsnappen.

#### Biologische assays

Het nut van de verbindingen volgens de onderhavige  
10 uitvinding als farmaceutisch actieve middelen bij de be-  
handeling van metabole ziekten (zoals hierin in detail  
worden beschreven) bij dieren, in het bijzonder zoogdieren  
(b.v. mensen), wordt gedemonstreerd door de activiteit van  
de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding in con-  
15 ventionele assays en de hieronder beschreven in vitro en  
in vivo assays. Dergelijke assays verschaffen ook een mid-  
del waardoor de activiteiten van de verbindingen volgens  
de onderhavige uitvinding kunnen worden vergeleken met de  
activiteiten van andere bekende verbindingen. De resulta-  
20 ten van deze vergelijkingen zijn nuttig voor het bepalen  
van doseringsniveaus. Alle verbindingen vermeld in de bo-  
venstaande Voorbeeldensectie werden getest in hetzij de  
Apo-B uitscheidingsremmingsassay hetzij de MTP (honden)  
remmingsassay hieronder beschreven, en de IC<sub>50</sub>-waarden voor  
25 deze verbindingen werden gevonden kleiner dan 200 nM te  
zijn onder de omstandigheden van die assays.

#### Voedselinname

30 Gezonde, jonge volwassen (1 tot 3 jaar oude) manne-  
lijke en vrouwelijke beagles (Marshall Farms, North Rose,  
New York, NY 14516) die 13-19 kg wogen aan het begin van  
de behandelingsperiode worden toegepast als testpatiënten.

De testverbinding wordt verschaft als een poeder. De  
35 doseeroplossing, toegediend met behulp van orale gavage,  
wordt verschaft onder toepassing van een Migly-  
ol®/cremaphor/water 20/5/75 oplossing als het testvehikel.

Miglyol® is verkrijgbaar bij Condea Vista Co., Cranford, NJ. De doseeroplossing wordt bereid bij 0,5 tot 2 mg/ml activiteit zodat 0,5 ml wordt afgeleverd per kg lichaamsgewicht bij doseringen van 0,25 tot 1 mg/kg. Volgend op  
5 een acclimatisatieperiode van 7 dagen wordt een 4- tot 7-dagen evaluatieonderzoek bewerkstelligd.

Het onderzoek bestaat uit drie groepen dieren die 2 mannelijke en 2 vrouwelijke honden elk bevatten. Elke groep van vier dieren wordt willekeurig toegewezen om  
10 0,25, 0,5 of 1 mg/kg testverbinding te ontvangen. Op Dagen 0 tot 3 of 6 ontvangt elke hond de doseeroplossing toegediend als een enkelvoudige dosis op Tijd 0 op elke doseerdag via een voedingsbuis. Dit wordt gevolgd door een waterspoeling van 10 ml om totale aflevering van doseerop-  
15 lossing te verzekeren. Elk testdier wordt ad libitum toegang tot water en IAMS Mini-Chunks® (The Iams Company, postbus 14597, Dayton, OH) droog voedsel toegelaten elke dag gedurende het onderzoek en ongeveer 0,5 tot 1 uur na-  
dosis.

20 Vermindering in voedselinname wordt gekwantificeerd door afzonderlijke voedselkommen te wegen elke dag voorafgaande aan voeden en aan het eind van elke consumptieperiode van 24 uur tijdens de acclimatisatieperiode en wederom  
25 tijdens de behandelingsperiode. Het verschil tussen het gewicht van de volle kom voorafgaande aan voeden en het gewicht van de kom en hoeveelheid voeding die overblijft  
aan het eind van de consumptieperiode van 24 uur stelt de  
vermindering in voedselopname toeschrijfbaar aan de test-  
verbinding voor.

30

#### Apo B uitscheidingsremming

Het vermogen van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding om de uitscheiding van Apo B te remmen kan  
35 worden bepaald met behulp van de volgende cel-gebaseerde assay, welke de uitscheiding van Apo B in HepG2-cellen meet.

HepG2-cellen (ATCC, HB-8065, Manassas, VA) worden gekweekt in Dulbecco's Modified Eagles Medium plus 10 % foetaal runderserum (Growth medium; Gibco, Grand Island, NY) in 96-putjes kweekplaten in een bevochtigde atmosfeer die  
5 5 % kooldioxide bevatte tot deze ongeveer 70 % samenvloeiend zijn. Testverbindingen worden opgelost bij 10 mM in dimethylsulfoxide (DMSO). Uit deze voorraad wordt de aanvankelijke dosisconcentratie bereid in 70 % EtOH en daarop volgende seriële verdunningen gemaakt in 70 % EtOH met DMSO in een concentratie equivalent aan de aanvankelijke  
10 verdunning. Verdunningen van testverbindingen worden bereid bij 100 x de gewenste eindconcentratie en worden in triplo toegevoegd aan afzonderlijke putjes van een 96-putjes kweekplaat die Hep2G-cellen bevat. Veertig uur later wordt kweekmedium opgevangen en bepaald met behulp van  
15 specifieke enzym-verbonden immunosorbensassay (ELISA) op Apo B. Remmers worden geïdentificeerd als verbindingen die Apo B uitscheiding in het medium verminderen. De ELISA-assay voor Apo B wordt als volgt uitgevoerd: polyklonaal antilichaam tegen menselijke Apo B (Chemicon, Temecula, CA) wordt 1:1000 verdund in carbonaat-bicarbonaatbuffer (Pierce, Rockford, IL) en 100 µl wordt toegevoegd aan elk  
20 putje van een 96-putjes plaat (NUNC Maxisorb, Rochester, NY). Na 5 uur incubatie bij kamertemperatuur wordt de antilichaamoplossing verwijderd en putjes worden viermaal gewassen met fosfaat gebufferde zoutoplossing (PBS)/0,05 % Tween® 20 (Tween® is verkrijgbaar bij Cayman Chemical Co., Ann Arbor MI). Niet-specifieke plaatsen op de kunststof worden geblokkeerd door putjes 1 tot 1,5 uur te incuberen  
25 in een oplossing van 0,5 % (gew/vol) runderserumalbumine (BSA), 0,1 % Tween® 20 gemaakt in PBS. Eenhonderd microliter (100 µl) van een 1:20 verdunning van kweekmedium van de HepG2-cellen (gemaakt in 0,004 % Tween®/1 % BSA in PBS) wordt aan elk putje toegevoegd en 3 uur bij kamertemperatuur  
30 geïncubeerd. Putjes worden opgezogen en viermaal gewassen (0,05 % Tween® 20 in PBS) voorafgaande aan toevoegen van 100 µl van een 1/1000 verdunning (~5 µg/ml) van  
35

het secundaire antilichaam, muizen anti-menselijk Apo B (Chemicon, Temecula, CA). Na 2 uur incubatie bij kamertemperatuur wordt deze oplossing opgezogen en worden de putjes wederom 4 maal gewassen zoals hierboven. Eenhonderd microliter (100  $\mu$ l) van een 1:10.000 verdunning (in PBS/1 % BSA/0,1 % Tween® 20) van peroxidase-geconjugeerde affiniteitszuivere geiten anti-muizen-IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME)) worden vervolgens aan elk putje toegevoegd en 1 uur bij kamertemperatuur geïncubeerd. Na opzuigen worden de putjes 4 maal gewassen zoals hierboven en wordt 50  $\mu$ l 1-stap Ultra TMB (tetramethylbenzidine) ELISA-reagens (Pierce, Rockford, IL) aan elk putje toegevoegd en 5 minuten geïncubeerd. De reactie wordt gestopt door de toevoeging van 50  $\mu$ l 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en absorptie van elk putje wordt afgelezen bij 450 nm. Procent remming wordt berekend met behulp van absorptie van vehikel-behandelde bovenstaande vloeistoffen minus de absorptie uit medium alleen als de totale of 100 %-waarde. Het percentage remming bij elke concentratie aan testverbinding wordt geïmporteerd in GraphPad Prism software en IC<sub>50</sub>-waarden worden bepaald.

#### MTP (honden) remming

Deze assay bepaalt het vermogen van een verbinding om triglycerideoverdracht gekatalyseerd door honden MTP te remmen. Deze assay is gebaseerd op het meten van de overdrachtssnelheid van <sup>14</sup>C uit een donorliposoom naar een acceptorliposoom (dat is gelabeld met <sup>3</sup>H).

30

#### (A). Honden hepatische microsoomisolatie:

Hondenmicrosomen worden eerst geïsoleerd uit hondenlever door bevroren lever op ijs te ontdooien en verscheidene malen te spoelen met 0,25 M sucrose. Een 50 % leverhomogenaat (gew/vol) wordt gemaakt in 0,25 M sucrose. Het homogenaat wordt 1:1 verdund met 0,25 M sucrose, en 20 mi-

nuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 10.000 g. De bovenstaande vloeistof wordt bewaard. De pellet wordt opnieuw gesuspendeerd in een minimaal volume aan 0,25 M sucrose en opnieuw gecentrifugeerd bij 10.000 g gedurende 20 minuten  
5 bij 4°C. De bovenstaande vloeistoffen worden gecombineerd en gecentrifugeerd bij 105.000 g gedurende 75 minuten bij 4°C. De bovenstaande vloeistof wordt weggeworpen en de resulterende microsomale pellet wordt bewaard. De microsomale pellet wordt opnieuw gesuspendeerd in een minimum volume  
10 aan 0,25 M sucrose en verdund tot 3 ml per gram levergewicht in 0,15 M Tris-HCl, pH = 8,0. De resulterende suspensie wordt verdeeld in 12 buizen en bij 150.000 g 75 minuten gecentrifugeerd. De resulterende microsomale pellets worden bewaard bij -80°C tot nodig.

15 MTP wordt geïsoleerd door de microsomale pelletbuis te ontdooien en deze te suspenderen in 12 ml/buis koude 50 mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 2 mM MgCl pH = 7,4, en langzaam toevoegen van 1,2 ml van een 0,54 % deoxycholaat pH = 7,4 oplossing. Na een incubatie van 30 minuten op ijs met  
20 voorzichtig mengen, wordt de oplossing 75 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 105.000 g. De bovenstaande vloeistof die oplosbaar MTP bevat wordt 2-3 dagen gedialyseerd met 5 veranderingen van assaybuffer (15,0 mM Tris-HCl, 40 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02 % NaN<sub>3</sub> pH = 7,4).

25

(B). MTP-activiteitassay reagentia:

Donorliposomen worden gecreëerd door 447 µM eierfosfatidylcholine (68 µl/20 ml), 83 µM runderhart cardiolipine  
30 (169 µl/20 ml) en 0,91 µM [<sup>14</sup>C]trioleïne (110 Ci/mol) (20 µl/20 ml) toe te voegen. De lipiden zijn verkrijgbaar in chloroform en worden eerst onder stikstof gedroogd en vervolgens gehydrateerd in assaybuffer tot het noodzakelijke volume. Om liposomen te creëren, worden lipiden ~7  
35 minuten met ultrageluid behandeld. Lipiden worden 2 uur bij 105.000 g gecentrifugeerd en liposomen worden geoogst



door de bovenste ~80 % bovenstaande vloeistof in een afzonderlijke buis te verwijderen.

Acceptorliposomen worden gecreëerd door toevoegen van 1,33 mM eierfosfatidylcholine (404 µl/40 ml), 2,6 µM trioleïne (100 µl/40 ml) en 0,5 nM [<sup>3</sup>H]eierfosfatidylcholine (50 Ci/mol) (10 µl/40 ml) toe te voegen. De lipiden zijn verkrijgbaar in chloroform en worden eerst onder stikstof gedroogd en vervolgens gehydrateerd in assaybuffer tot het noodzakelijke volume. Om liposomen te creëren, worden lipiden ~20 minuten met ultrageluid behandeld. Lipiden worden 2 uur bij 105.000 g gecentrifugeerd en worden geogst door de bovenste ~80 % bovenstaande vloeistof in een afzonderlijke buis te verwijderen.

15 (C). MTP in vitro lipideoverdrachtsremmingsassay:

Geschikt verdunde geneesmiddel- of controlemonsters in 100 µl assaybuffer die 5 % BSA bevat worden toegevoegd aan reactiebuisen die assaybuffer, 50 µl donorliposomen, 100 µl acceptorliposomen, en gedeeltelijk gezuiverd lever MTP bevatten. De buizen worden gezwenkt en geïncubeerd op een buisschudapparaat gedurende 1 uur bij 37°C om lipideoverdrachtsreactie te laten verlopen. Donorliposomen worden geprecipiteerd door 300 µl van een 50 % (gew/vol) DEAE-cellulosesuspensie in assaybuffer aan elke buis toe te voegen. De buizen worden gecentrifugeerd bij ~1000 rpm tot pelletars. Er wordt 400 µl bovenstaande vloeistof overgebracht in een scintillatieflesje met scintillatievloeistof en dpm-tellingen voor zowel [<sup>3</sup>H] als [<sup>14</sup>C] worden bepaald. Trioleïneoverdracht wordt berekend door de hoeveelheid [<sup>14</sup>C] en [<sup>3</sup>H] overblijvend in de bovenstaande vloeistof te vergelijken met [<sup>14</sup>C] en [<sup>3</sup>H] in de respectievelijke oorspronkelijke donor- en acceptorliposomen.

% trioleïneoverdracht = ( $[\text{<sup>14</sup>C}]_{\text{bovenstaande vloeistof}} / [\text{<sup>14</sup>C}]_{\text{donor}}$ ) × ( $[\text{<sup>3</sup>H}]_{\text{acceptor}} / [\text{<sup>3</sup>H}]_{\text{bovenstaande vloeistof}}$ ) × 100.

IC<sub>50</sub>-waarden worden verkregen met behulp van standaardwerkwijzen en eerste orde kinetische berekeningen.

Vetabsorptieremming

5 Gezonde vrouwelijke CF1-muizen (Charles River) die  
18-20 gram wogen bij aankomst worden toegepast als testpa-  
tiënten. De muizen worden gehuisvest in groepen van 10 in  
standaardkooien, en men laat deze 1 week acclimatiseren  
voorafgaande aan testen. Muizen worden gedurende de nacht  
gevast in een afzonderlijke procedurekamer voorafgaande  
10 aan testen. Elke behandelingsgroep bestaat in het algemeen  
uit 5 muizen.

De testverbindingen worden bij voorkeur verschaft als  
een poeder in een glazen flesje. De doseeroplossing (0,10  
ml/25 g lichaamsgewicht) toegediend door orale gavage be-  
15 staat uit een emulsie van Miglyol® 812 (20 %), Cremaphor®  
(5 %) en water (75 %). Een geschikt volume Miglyol® (ver-  
krijgbaar bij Condea Vista Co., Cranford, NJ) wordt eerst  
aan de testverbinding toegevoegd, en het flesje wordt on-  
geveer 1 minuut gezwenkt. Het geschikte volume Cremaphor  
20 wordt vervolgens toegevoegd, en het flesje wordt wederom  
gezwinkt zoals daarvóór. Het geschikte volume water wordt  
toegevoegd, en een emulsie wordt gevormd door zwenken en  
kort behandelen met ultrageluid.

Hamster vloeibaar dieet (Bioserve F0739) (dosisvolume  
25 0,5 ml/25 g lichaamsgewicht) wordt bereid door toevoegen  
(voor elke benodigde 10 ml) van 2,5 gram vloeibaar dieet-  
poeder, 10 ml water en 5 microcurie glycerol-<sup>3</sup>H-trioleaat  
(Amersham TRA191) aan een laboratoriummenger. Het mengsel  
wordt vervolgens bij hoge snelheid ongeveer 1 minuut ge-  
30 mengd. Het vloeibare dieet wordt opgeslagen bij 4°C tot  
nodig. Monsterbuizen worden gewogen (Falcon 15 ml polypro-  
peen conisch). Drie milliliter 2,5 N KOH wordt aan elke  
buis toegevoegd.

Volgend op vasten gedurende de nacht wordt elke muis  
35 gedoseerd (zie bovenstaande volumina) met testverbinding  
onmiddellijk gevolgd door vloeibaar dieet. Positieve (een  
bekende krachtige MTP-remmer) en negatieve controlegroepen

(vehikel) worden in elke assay opgenomen. Eén scintillatieflesje wordt elke 30 muizen schijn-gedoseerd om de activiteit van de afhankelijke bolus te bepalen.

Op twee uur na dosis worden de muizen geëthanaseerd met behulp van kooldioxide-inhalatie, wordt de buikholte geopend, en worden de dunne darmen verwijderd en in de KOH conische buis geplaatst. Elke buis wordt vervolgens gewogen. Buizen die darmen bevatten worden vervolgens 1,5-2 uur in een waterbad bij 75°C geplaatst. Volgend op verzeppen worden de buizen gezwenkt en wordt 200 µl verzeepsel in een 20 ml vloeistofscintillatieflesje geplaatst. Monsters worden ontkleurd (gedurende 30 minuten) door 200 µl 30 % (gew/gew) waterstofperoxide toe te voegen. Elk monster wordt geneutraliseerd door de toevoeging van 200 µl 3 N HCl. Tien milliliter Ready Safe® (Beckman) vloeistofscintillatievloeistof wordt toegevoegd en de monsters worden geteld op een Beckman Coulter LS 6500 scintillatiesysteem.

De berekeningen worden als volgt uitgevoerd:

gewicht van verzeepsel = gewicht van buis (KOH + darm) - gewicht van lege buis  
 verzeepsel fractie =  $0,22 / \text{verzeepselgewicht}$  (dichtheid van het verzeepsel = 1,1 g/ml; derhalve is het gewicht van de hoeveelheid gelijk aan 0,22 g)  
 totale DPM voor de gehele darm = DPM van monster / verzeepsel fractie

De aanvankelijke bolus DPM wordt berekend door middel van de tellingen van de schijn-gedoseerde scintillatieflesjes.

De fractie bolus gewonnen uit de darm (procent winning) = totale DPM / bolustelling.

Procent winning uit elke testgroep = gemiddelde van procent winning uit elke muis.

Interpretatie van resultaten:

Om werkzaamheid van testverbindingen te vergelijken, wordt een ED<sub>25</sub> voor darmvetabsorptie berekend. Het (gemiddelde) percentage triglyceridewinning (procent niet geab-

sorbeerd en overblijvend in de darm) van de vehikelcontrole-  
legroep wordt bijgesteld tot gelijk aan 0 %, en het (ge-  
middelde) percentage winning van de verbinding controle-  
groep wordt bijgesteld tot gelijk aan 100 %. Dezelfde be-  
5 rekeningen worden toegepast op de percentage-winnings-  
waarden verkregen voor testverbindingen en een bijgesteld  
percentage winning wordt verkregen (% winning van het  
testmonster - % winning van de vehikelcontrolegroep/(%  
winning van positieve controlegroep - % winning van vehi-  
10 kelcontrolegroep)). Een ED<sub>25</sub> wordt vervolgens berekend door  
een grafiek van bindingsconcentratie tegen bijgesteld  
percentage winning uit te zetten.

#### Serumtriglycerideverlaging

15

Gezonde vrouwelijke CF1-muizen (Charles River) die  
18-20 gram wogen bij aankomst worden toegepast als testpa-  
tiënten. De muizen worden gehuisvest in groepen van 10 in  
standaardkooien, en men liet deze één week acclimatiseren  
20 voorafgaande aan testen. Muizen worden gedurende de nacht  
gevast in een afzonderlijke procedurekamer voorafgaande  
aan testen. Elke behandelingsgroep bestaat in het algemeen  
uit 10 muizen.

De testverbinding wordt bij voorkeur verschaft als  
25 een poeder in een glazen flesje. De doseeroplossing (0,250  
ml/25 g lichaamsgewicht) toegediend door orale gavage be-  
staat uit een emulsie van Miglyol® 812 (40 %), Cremaphor®  
(10 %) en water (50 %). Een geschikt volume aan Miglyol®  
(verkrijgbaar bij Condea Vista Co., Cranford, NJ) wordt  
30 eerst aan de testverbinding toegevoegd, en het flesje on-  
geveer 1 minuut gezwenkt. Vervolgens wordt het geschikte  
volume aan Cremaphor toegevoegd, en het flesje wederom ge-  
zwenkt zoals eerder. Het geschikte volume aan water wordt  
vervolgens toegevoegd en een emulsie wordt gevormd door  
35 zwenken en kort behandelen met ultrageluid.

Volgend op vasten gedurende de nacht wordt elke muis  
gedoseerd (zie bovenstaande volumina) met testverbinding.

Op één uur na dosis worden de muizen geëuthanaseerd door kooldioxide-inhalatie en bloed opgevangen voor triglyceridekwantificering.

5 Serumtriglyceridewaarden worden gekwantificeerd met behulp van een colorimetrisch eindpunt assay (Wako Triglyceride E pakket # 432-4021) op een Spectra Max 250 plaatlezer met Softmax Procedure software. Alle monsters worden in duplo gelopen.

10 Voor vergelijking van triglyceridewaarden wordt het percentage verandering van controle berekend. De gemiddelde triglyceridewaarde van de testverbindingsgroep wordt gedeeld door de gemiddelde triglyceridewaarde van de vehikelgroep, vermenigvuldigd met 100 en vervolgens afgetrokken van 100 %. De ED<sub>25</sub>-waarde wordt vervolgens berekend  
15 door een grafiek van bindingsconcentratie tegen percentage verandering van controle uit te zetten.

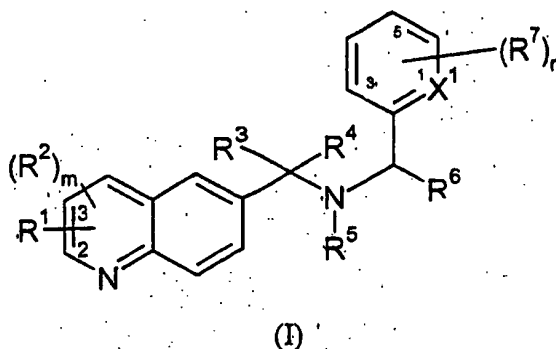
De relatieve waarden van de ED<sub>25</sub> voor triglycerideverlaging en de ED<sub>25</sub> voor remming van darmvetabsorptie worden toegepast als een middel om selectiviteit van de testver-  
20 bindingen te vergelijken.

## Conclusies

## 1. Verbinding met Formule (I)

5

10

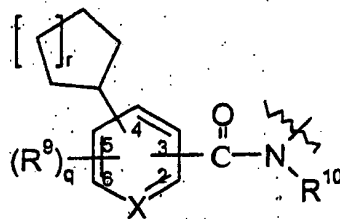
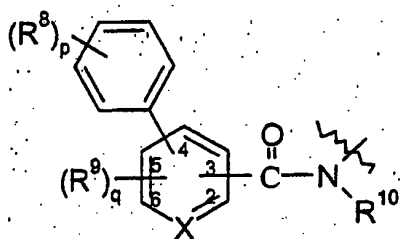


waarbij:

 $R^1$  een groep is met de formule  $R^{1a}$  of  $R^{1b}$ 

15

20

 $(R^{1a})$ 

of

 $(R^{1b})$ 

25

en is bevestigd aan de 2- of 3-positie van de cholinegroep van Formule (I);

$m$  een geheel getal van 0 tot 2 is;

$n$  een geheel getal van 0 tot 4 is;

30

$p$  een geheel getal van 0 tot 5 is;

$q$  een geheel getal van 0 tot 3 is;

$r$  een binding of een geheel getal van 1 tot 3 is;

$X$  -N- of  $-C(R^a)-$  is, waarbij  $R^a$  H of  $R^9$  is;

35

$X^1$  -N- of  $-C(R^b)-$  is, waarbij  $R^b$  H of  $R^7$  is;

$R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  en  $R^9$  elk onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit halogeen,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-$

1028192

- $C_4$ )alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy- alkoxyalkyl- met 2 tot 4  
 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl-  
 , halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkoxy-,  $(C_1-C_4)$ -  
 alkylthio-, hydroxy $(C_1-C_4)$ alkyl-, benzyloxy,  $(C_2-C_4)$ -  
 5 alkenyl,  $(C_2-C_4)$ alkynyl,  $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ,  
 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{11})CO_2R^{12}$ ,  $-N(R^{11})S(O)_gR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  
 $-CO_2R^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-SO_2N(R^c)(R^{11})$  en  $-S(O)_vR^{12}$ ;  
 elke  $R^c$  onafhankelijk H of  $(C_1-C_4)$ alkyl is;  
 s het gehele getal 1 of 2 is;  
 10 v een geheel getal van 0 tot 2 is;  
 $R^3$  en  $R^4$  elk H zijn of worden samengenomen met  
 het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een  
 carbonylgroep te vormen;  
 $R^5$  en  $R^{10}$  elk onafhankelijk worden gekozen uit de  
 15 groep bestaande uit H,  $(C_1-C_4)$ alkyl, halogeen-gesub-  
 stitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $-C(O)R^{12}$ ,  
 alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, alkylthio-  
 alkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen en  $-SO_2R^{12}$ ;  
 $R^6$   $(C_1-C_{10})$ alkyl is, eventueel gesubstitueerd door  
 20 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de  
 groep bestaande uit halogeen, -OH en -CN, of  
 $R^6$  pyridyl, fenyl of fenyl $(C_1-C_6)$ alkyl- is, waar-  
 bij de pyridyl- en fenylgroep en het fenyldeel van de  
 fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1  
 25 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de  
 groep bestaande uit  $(C_1-C_4)$ alkyl, halogeen-gesubstitu-  
 eerde  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy-, halogeen-gesubsti-  
 tueerde  $(C_1-C_4)$ alkoxy-, halogeen, -OH en -CN, of  
 $R^6$   $(C_2-C_{10})$ alkenyl,  $(C_2-C_{10})$ alkynyl,  $-CH_2N(R^c)(R^{13})$ ,  
 30  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ ,  $-CO_2R^{20}$  of  $-CH_2-W-Y$  is, waarbij W -O-  
 of -S- is; en  
 Y wordt gekozen uit de groep bestaande uit H,  
 $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl $(C_1-$   
 $C_6)$ alkyl-, fenyl en fenyl $(C_1-C_6)$ alkyl-, waarbij de  $(C_1-$   
 35  $C_8)$ alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot  
 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  
 bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,

$-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  
 $N(R^{11})C(O)R^{12}$  en  $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ; de  $(C_3-$   
 $C_7)$ cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cy-  
 cloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door  
 5 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de  
 groep bestaande uit halogeen, oxo,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $-OH$ ,  
 $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 $-C(O)OR^{12}$  en  $-OR^{12}$ ; en de fenylgroep en het fenyldeel  
 van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd  
 10 door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit  
 de groep bestaande uit halogeen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $-OH$ ,  
 $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-C(O)OR^{12}$  en  $-OR^{12}$ ;  
 elke  $R^{11}$  onafhankelijk wordt gekozen uit de groep  
 bestaande uit H,  $(C_1-C_4)$ alkyl, halogeen-gesubstitu-  
 15 eerde  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_1-C_3)$ alkoxy-  
 $(C_2-C_4)$ alkyl- met 3 tot 5 koolstofatomen en  $(C_1-C_3)$ alkyl-  
 thio- $(C_2-C_4)$ alkyl- met 3 tot 5 koolstofatomen;  
 elke  $R^{12}$  onafhankelijk  $(C_1-C_4)$ alkyl of  $(C_3-C_7)$ -  
 cycloalkyl is, waarbij de  $(C_1-C_4)$ alkyl eventueel is  
 20 gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhanke-  
 lijk gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-C_4)$ alkoxy-  
 , halogeen,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$  en  $-OCF_3$ ;  
 $R^{13}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_3-$   
 $C_6)$ alkyl, fenylmethyl-,  $-C(O)R^{16}$  en  $-S(O)_2R^{16}$ ;  
 25  $R^{14}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit H,  
 $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-  
 $(C_1-C_6)$ alkyl-, fenyl en fenyl- $(C_1-C_6)$ alkyl-,  
 waarbij de  $(C_1-C_6)$ alkylgroep eventueel is gesubstitu-  
 eerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen  
 30 uit de groep bestaande uit halogeen, oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  
 $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  
 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$  en  $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ; de  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-  
 groep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkyl-  
 groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 sub-  
 35 stituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
 staande uit halogeen, oxo,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  
 $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  en  $-OR^{12}$ ; en de fenylgroep en het fenyldeel



van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, en -OR<sup>12</sup>;

5

R<sup>15</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, pyridyl, pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, -C(O)R<sup>12</sup> en SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup>; of

10

15

20

R<sup>15</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>) is, waarbij t een geheel getal van 2 tot 4 is en R<sup>17</sup> en R<sup>18</sup> worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-; of

25

30

R<sup>14</sup> en R<sup>15</sup> worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-;

35

$R^{19}$  H,  $(C_1-C_6)$ alkyl of halogeen-  
gesubstitueerde  $(C_1-C_6)$ alkyl is;

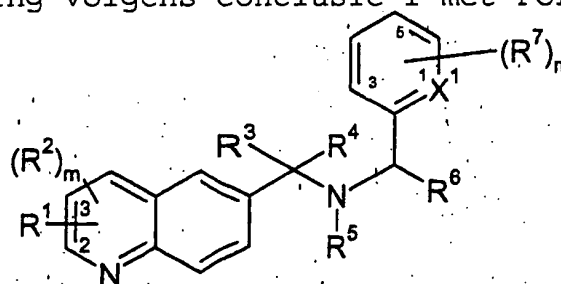
$R^{16}$   $(C_1-C_6)$ alkyl, fenyl of fenyl $(C_1-C_4)$ alkyl- is,  
waarbij de  $(C_1-C_6)$ alkylgroep eventueel is gesubstitu-  
eerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen  
5 uit de groep bestaande uit halogeen,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ -  
alkoxy- en  $(C_1-C_4)$ alkylthio, en

de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep  
eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substitu-  
enten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande  
10 uit halogeen,  $(C_1-C_4)$ alkyl en  $(C_1-C_4)$ alkoxy-; en

$R^{20}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-$   
 $C_6)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl $(C_1-C_6)$ -  
alkyl-, fenyl en fenyl $(C_1-C_6)$ alkyl-, waarbij de  $(C_1-$   
 $C_6)$ alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot  
15 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep  
bestaande uit halogeen, oxo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 $-OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{11})C(O)R^{12}$  en  
 $-C(O)N(R^c)(R^{11})$ ; de  $(C_3-C_7)$ cycloalkylgroep en het cy-  
cloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel  
20 zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onaf-  
hankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halo-  
geen, oxo,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  en  
 $-OR^{12}$ ; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fe-  
nylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1  
25 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de  
groep bestaande uit halogeen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ -  
alkoxy-,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$  en  $-OR^{12}$ ;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of een  
30 prodrug van genoemde verbinding of genoemd zout.

2. Verbinding volgens conclusie 1 met Formule (I)



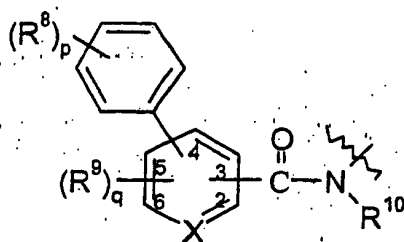
(I)

waarbij:

$R^1$  een groep is met de formule

5

10



15

en is bevestigd aan de 2- of 3-positie van de chino-  
linegroep van Formule (I);

m een geheel getal van 0 tot 2 is;

n een geheel getal van 0 tot 4 is;

p een geheel getal van 0 tot 5 is;

q een geheel getal van 0 tot 3 is;

20

X -N- of -C(R<sup>a</sup>)- is, waarbij R<sup>a</sup> H of R<sup>9</sup> is;

X<sup>1</sup> -N- of -C(R<sup>b</sup>)- is, waarbij R<sup>b</sup> H of R<sup>7</sup> is;

R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> en R<sup>9</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio-, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkynyl, -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup> en -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>);

30

elke R<sup>c</sup> onafhankelijk H of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is;

s het gehele getal 1 of 2 is;

v een geheel getal van 0 tot 2 is;

35

R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> elk H zijn of worden samengenomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen;

R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, -C(O)R<sup>12</sup>, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, alkylthioalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen en -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH en -CN, of

R<sup>6</sup> pyridyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- is, waarbij de pyridyl- en fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, halogeen, -OH en -CN, of

R<sup>6</sup> (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alkynyl, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> of -CH<sub>2</sub>-W-Y is, waarbij W -O- of -S- is; en

Y wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OR<sup>12</sup> en -OR<sup>12</sup>;

5 elke  $R^{11}$  onafhankelijk wordt  
gekozen uit de groep bestaande uit H,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  
halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_3-$   
 $C_7)$ cycloalkyl,  $(C_1-C_3)$ alkoxy $(C_2-C_4)$ alkyl- met 3 tot 5  
koolstofatomen en  $(C_1-C_3)$ alkylthio $(C_2-C_4)$ alkyl- met 3  
tot 5 koolstofatomen;

10 elke  $R^{12}$  onafhankelijk  $(C_1-C_4)$ alkyl of  $(C_3-C_7)$ -  
cycloalkyl is, waarbij de  $(C_1-C_4)$ alkyl eventueel is  
gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhanke-  
lijk gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-C_4)$ alkoxy-  
, halogeen, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub> en -OCF<sub>3</sub>;

$R^{13}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_3-$   
 $C_6)$ alkyl, fenylmethyl-, -C(O)R<sup>16</sup> en -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>;

15  $R^{14}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit H,  
 $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl $(C_1-$   
 $C_6)$ alkyl-, fenyl en fenyl $(C_1-C_6)$ alkyl-,  
waarbij de  $(C_1-C_6)$ alkylgroep eventueel is gesubstitu-  
eerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen  
uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN,  
20 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>,  
-N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); de  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl-  
groep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkyl-  
groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 sub-  
stituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
staande uit halogeen, oxo,  $(C_1-C_6)$ alkyl, -OH, -CN,  
25 -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel  
van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd  
door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit  
de groep bestaande uit halogeen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ -  
alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>;

30  $R^{15}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit H,  
 $(C_1-C_8)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ alkenyl,  $(C_2-C_6)$ alkynyl,  $(C_3-C_7)$ -  
cycloalkyl,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyl $(C_1-C_6)$ alkyl-, fenyl, fe-  
nyl $(C_1-C_6)$ alkyl-, pyridyl, pyridyl $(C_1-C_6)$ alkyl-,  
35 -C(O)R<sup>12</sup> en SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, waarbij de  $(C_1-C_6)$ alkylgroep eventueel  
is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten on-  
afhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halo-

geen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>,  
 -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>);  
 en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkyl-  
 groep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 sub-  
 5 stituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-  
 staande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-,  
 -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; of

R<sup>15</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>N(R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>) is, waarbij t een geheel getal  
 van 2 tot 4 is en R<sup>17</sup> en R<sup>18</sup> worden samengenomen met  
 10 het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een  
 heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vor-  
 men, waarin ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten  
 eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel  
 een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit  
 15 de groep bestaande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-; of

R<sup>14</sup> en R<sup>15</sup> worden samengenomen met het stikstof-  
 atoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocycli-  
 sche ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarin  
 ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn  
 20 gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel  
 heteroatoomdeel omvatten gekozen uit de groep be-  
 staande uit -O-, -S- en -N(R<sup>19</sup>)-;

R<sup>19</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl of halogeen-gesubstitueerde  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl is;

R<sup>16</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- is,  
 waarbij de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitu-  
 eerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen  
 uit de groep bestaande uit halogeen, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 alkoxy- en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, en

30 de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep  
 eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substitu-  
 enten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande  
 uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-; en

R<sup>20</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-  
 35 C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 alkyl-, fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, waarbij de (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot

3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup> en  
 5 -C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>11</sup>); de (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en  
 10 -OR<sup>12</sup>; en de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of een prodrug van  
 15 genoemde verbinding of genoemd zout.

3. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij X -C(R<sup>a</sup>)- is en X<sup>1</sup> -C(R<sup>b</sup>)- is; R<sup>1</sup> is bevestigd aan de 2-positie van de chinolinegroep, R<sup>a</sup> en R<sup>b</sup> elk H zijn, het  
 20 -C(O)N(R<sup>10</sup>)-deel in R<sup>1</sup> is bevestigd aan de 2- of 3-positie van R<sup>1</sup>; en de R<sup>b</sup>-dragende fenylgroep of de (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep is bevestigd aan de 2- of 3-positie van R<sup>1</sup> niet ingenomen door -C(O)N(R<sup>10</sup>)-; of  
 25 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

4. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 3, waarbij elke R<sup>11</sup> onafhankelijk wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-; en elke R<sup>12</sup> onafhankelijk (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3  
 30 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en halogeen; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

35

5. Verbinding volgens één der conclusies 1, 3 en 4, waarbij p 1 of 2 is;

m 0 of 1 is, q 0 of 1 is en n 0 of 1 is; het

-C(O)N(R<sup>10</sup>)-deel in R<sup>1</sup> is bevestigd aan de 3-positie van R<sup>1</sup>, en de R<sup>8</sup>-dragende fenylgroep of de (C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)-cycloalkylgroep is bevestigd aan de 2-positie van R<sup>1</sup>;  
5 en,

waar m 1 is, R<sup>2</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -CH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>;

waar q 1 is, R<sup>9</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -CH<sub>3</sub> en -CF<sub>3</sub>;  
10

waar n 1 is, R<sup>7</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-;  
15

R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, benzyloxy-, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl en -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>;  
20

R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-; en

R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, -OH en -CN, of  
25

R<sup>6</sup> pyridyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- is, waarbij de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkyl-groep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, halogeen, -OH en -CN, of  
30

R<sup>6</sup> -CH<sub>2</sub>-W-Y, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) of -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> is, waarbij R<sup>13</sup> fenylmethyl-, -C(O)R<sup>16</sup> of -S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup> is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.  
35



6. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 5, waarbij p 1 of 2 is;
- m 0 of 1 is, q 0 of 1 is en n 0 of 1 is;  $R^1$   $R^{1a}$  is, het  $-C(O)N(R^{10})$ -deel in  $R^1$  is bevestigd aan de 3-positie van  $R^1$ , en de  $R^8$ -dragende fenylgroep is bevestigd aan de 2-positie van  $R^1$ ; en,
- 5 waar m 1 is,  $R^2$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl,  $-CH_3$  en  $-CF_3$ ;
- waar q 1 is,  $R^9$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl,  $-CH_3$  en  $-CF_3$ ;
- 10 waar n 1 is,  $R^7$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit halogeen,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl- en halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkoxy-;
- 15  $R^8$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit halogeen,  $-OH$ ,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy-, alkoxyalkyl- met 2 tot 4 koolstofatomen, halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl-, halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkoxy-;
- 20  $R^5$  en  $R^{10}$  onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit H,  $(C_1-C_4)$ alkyl en halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl-; en
- $R^6$   $(C_1-C_{10})$ alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen,  $-OH$  en  $-CN$ , of
- 25  $R^6$  pyridyl, fenyl of fenyl $(C_1-C_6)$ alkyl- is, waarbij de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkyl-groep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-C_4)$ alkyl, halogeen-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)$ alkyl-,  $(C_1-C_4)$ alkoxy-, halogeen,  $-OH$  en  $-CN$ , of
- 30  $R^6$   $-CH_2-W-Y$ ,  $-CH_2N(R^c)(R^{13})$ ,  $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$  of  $-CO_2R^{20}$  is, waarbij  $R^{13}$  fenylmethyl-,  $-C(O)R^{16}$  of  $-S(O)_2R^{16}$  is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 35

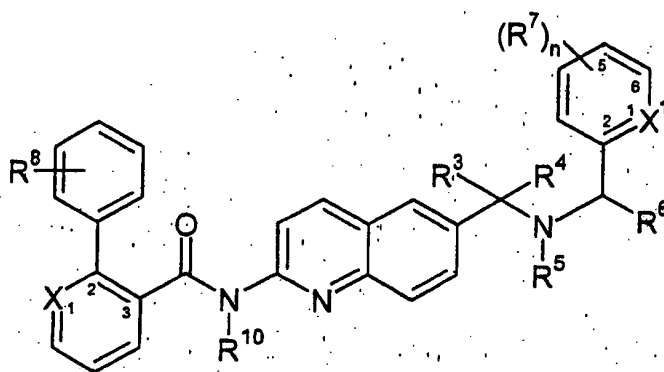
7. Verbinding volgens één der conclusie 1 tot en met 6, waarbij n 0 of 1 is, en waar n 1 is, R<sup>7</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-; en

R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl- en fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

8. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 7 met Formule (IA)

15

20



25

waarbij R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> onafhankelijk H of -CH<sub>2</sub> zijn;

n 0 of 1 is en, waar n 1 is, R<sup>7</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>; R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub> en is bevestigd aan de 4-positie van de fenylring in Formule (IA); of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

30

9. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8, waarbij R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen en -OH, en R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> worden samengenomen met het koolstofatoom waaraan de-

35

- ze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen; n 0 of 1 is en, waar n 1 is, R<sup>7</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> en -OCH<sub>3</sub> en is bevestigd aan de 5- of 6-positie van de X<sup>1</sup>-dragende ring in Formule (IA); en R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 5
- 10 10. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 9, waarbij R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl is en n 0 is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
11. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8, waarbij R<sup>6</sup> pyridyl, fenyl of fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl- is, waarbij de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogeen-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en halogeen, en R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> worden samengenomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen; n 0 is en R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy- en -CF<sub>3</sub>; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 15
- 20
- 25
12. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8 en 11, waarbij R<sup>6</sup> pyridyl is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 30
13. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 9, waarbij R<sup>6</sup> -CH<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>-W-Y of -CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> is; R<sup>13</sup> -C(O)-R<sup>16</sup> is; R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> worden samengenomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen; n 0 is; R<sup>8</sup> -CF<sub>3</sub> of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is en is bevestigd aan de 4-positie van de fenylring; R<sup>16</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl is; W 0 is; Y wordt gekozen uit de
- 35

- groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, fenyl en fenylmethyl-, waarbij de Y fenylgroep en het fenyldeel van de fenylmethylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl en -CF<sub>3</sub>; en R<sup>20</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -OH en -C(O)R<sup>12</sup>; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 10
14. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8, waarbij R<sup>6</sup> -C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) is; en R<sup>3</sup> en R<sup>4</sup> worden samen genomen met het koolstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een carbonylgroep te vormen; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.
- 15
15. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8 en 14, waarbij n 0 is; R<sup>14</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, fenyl en fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-, waarbij de R<sup>14</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, -OH, -OCF<sub>3</sub>, en -OR<sup>12</sup>;
- 20
- 25 de R<sup>14</sup> (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkylgroep en het cycloalkyldeel van de cycloalkylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>; en
- 30 de R<sup>14</sup> fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> en -OR<sup>12</sup>;
- 35 R<sup>15</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-

$C_6$ )alkyl-, fenyl, fenyl( $C_1-C_6$ )alkyl-, pyridyl, pyridyl( $C_1-C_6$ )alkyl-,  $-C(O)R^{12}$  en  $-SO_2R^{12}$ ,

waarbij de  $R^{15}$  ( $C_1-C_8$ )alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, oxo, -OH, -OCF<sub>3</sub>-,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_5$ ,  $-C(O)OCH_2C(O)N(R^c)(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{12}$  en  $-OR^{12}$ ; en

de  $R^{15}$  fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, ( $C_1-C_4$ )alkyl, ( $C_1-C_4$ )alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_2C_6H_5$ , -en  $-C(O)OR^{12}$ ; of

$R^{15}-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$  is, waarbij t een geheel getal van 2 tot 4 is, en  $R^{17}$  en  $R^{18}$  worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarbij ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en  $-N(R^{19})-$ ; of

$R^{14}$  en  $R^{15}$  worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarbij ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel zijn gesubstitueerd door oxo en eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en  $-N(R^{19})-$ ; en

$R^{19}$  H, ( $C_1-C_6$ )alkyl of halogeen-gesubstitueerde ( $C_1-C_6$ )alkyl- is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

16. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8, 14 en 15, waarbij n 0 is;  $R^8$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit ( $C_1-C_4$ )alkyl, ( $C_1-C_4$ )alkoxy- en -CF<sub>3</sub>;

$R^{14}$  H of ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F en Cl;

5  $R^{15}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, fenyl, fenyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, pyridyl en pyridyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-,

10 waarbij de ( $C_1$ - $C_8$ )alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, oxo, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup> en

15 de fenylgroep en het fenyldeel van de fenylalkylgroep eventueel zijn gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )alkoxy-, -OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup>; of

20  $R^{14}$  en  $R^{15}$  worden samengenomen met het stikstofatoom waaraan deze zijn bevestigd om een heterocyclische ring met 3 tot 6 ringatomen te vormen, waarbij ringen die 5 of 6 ringatomen bevatten eventueel een additioneel heteroatoomdeel omvatten, gekozen uit de groep bestaande uit -O-, -S- en -N( $R^{19}$ )-, waarbij  $R^{19}$  ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl of F-gesubstitueerde ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl- is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

25

17. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8 en 14 tot en met 16, waarbij  $R^{14}$  H of ( $C_1$ - $C_4$ )alkyl is, eventueel gesubstitueerd door 1 tot 3 F-atomen;

30  $R^{15}$  wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, fenyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, pyridyl en pyridyl( $C_1$ - $C_6$ )alkyl-, waarbij de  $R^{15}$  ( $C_1$ - $C_8$ )alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, oxo, -OH, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup> en

35

het fenyldeel van de  $R^{15}$  fenylalkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhanke-

lijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup>; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

5

18. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 8 en 14 tot en met 17, waarbij R<sup>14</sup> H of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is;

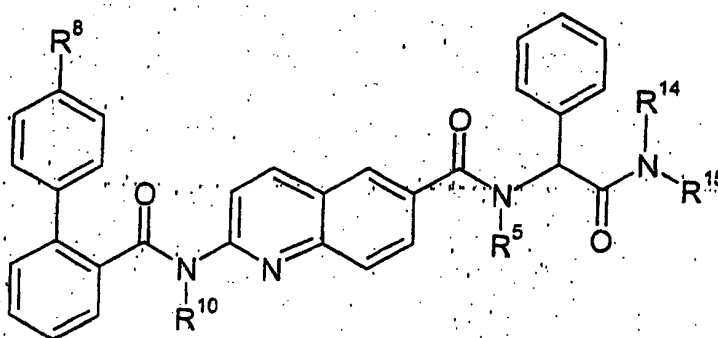
R<sup>15</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, fenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, en pyridyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl-, waarbij de R<sup>15</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, oxo, -OH en -C(O)OR<sup>12</sup> en het fenyldeel van de R<sup>15</sup> fenylalkylgroep eventueel is gesubstitueerd door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy-, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> en -C(O)OR<sup>12</sup>; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

15

20

19. Verbinding volgens conclusie 1 met Formule (IA-1aa)

25



30

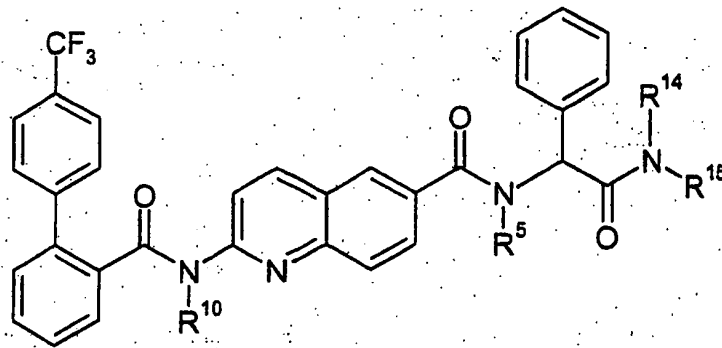
(IA-1aa)

waarbij R<sup>8</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit -CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, benzyloxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenyl en -S(O)<sub>v</sub>R<sup>12</sup>, waarbij v 0 of 2 is en R<sup>12</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is; R<sup>5</sup> en R<sup>10</sup> onafhankelijk H of -CH<sub>3</sub> zijn; R<sup>14</sup>

35

H,  $-\text{CH}_3$  of  $-\text{C}_2\text{H}_5$  is en  $\text{R}^{15}$  H,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkyl, benzyl of 4-F-benzyl- is, waarbij de  $\text{R}^{15}$   $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkylgroep eventueel is gesubstitueerde door 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit F en  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ , waarbij  $\text{R}^{12}$   $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyl is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

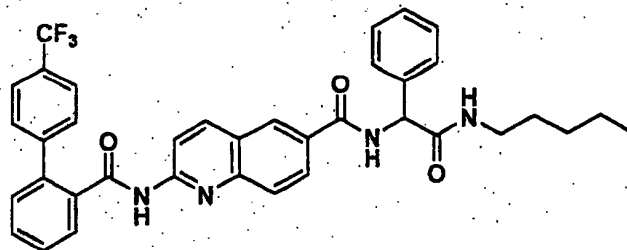
20. Verbinding volgens conclusie 19 met Formule (IA-1a)



(IA-1a)

waarbij  $\text{R}^{15}$  H of  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

21. Verbinding volgens conclusie 20 met de formule



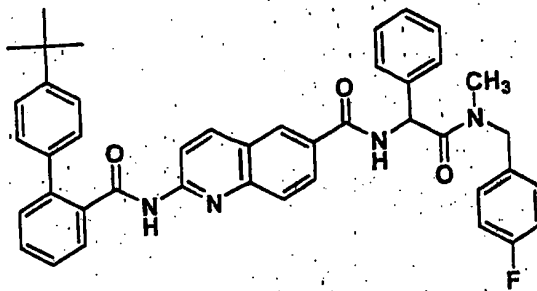
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.



22. Verbinding volgens conclusie 21, en wel (S)-2-[(4'-trifluormethyl-bifenyl-2-carbonyl)-amino]-chinoline-6-carbonzuur(pentylcarbamoyl-fenyl-methyl)-amide of  
5 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

23. Verbinding volgens conclusie 19 met de formule

10



15

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

20

24. Verbinding volgens conclusie 23, en wel (S)-2-[(4'-tert-butylbifenyl-2-carbonyl)-amino]chinoline-6-carbonzuur{[(4-fluorbenzyl)methyl-carbamoyl]fenylmethyl}amide of een farmaceutisch aan-  
25 vaardbaar zout daarvan.

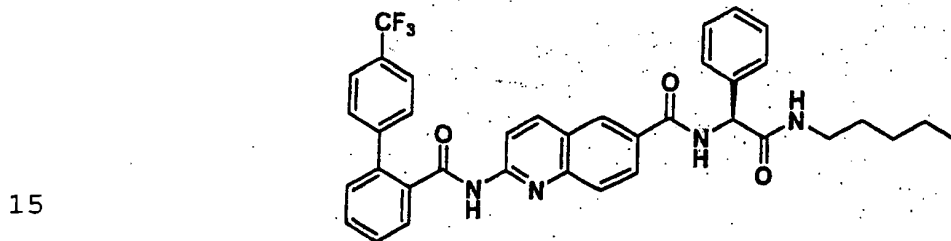
25. Farmaceutisch preparaat, dat een verbinding volgens één der conclusies 1 tot en met 24 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan; en een farmaceutisch  
30 aanvaardbare excipiënt, verdunningsmiddel of drager omvat.

26. Preparaat volgens conclusie 25, dat verder ten minste één additioneel farmaceutisch middel omvat, waarbij  
35 genoemd additioneel farmaceutisch middel een anti-hogebloeddrukmiddel, een anti-onstekingsmiddel, een lipide-verlagend middel, een cholesterol-verlagend

middel, een antidiabetesmiddel of een anti-zwaarlijvigheidsmiddel is.

27. Gebruik van een verbinding volgens één der conclusies  
5 1-24 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan bij de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen van zwaarlijvigheid bij een dier.

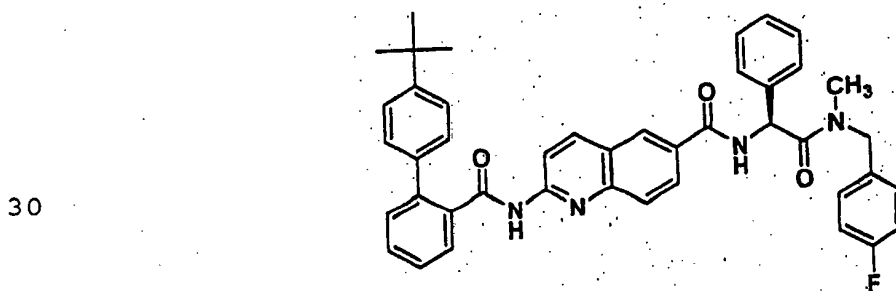
28. Gebruik van een verbinding met de formule  
10



- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan,  
20 bij de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen van zwaarlijvigheid bij een dier.

29. Gebruik van een verbinding met de formule

25



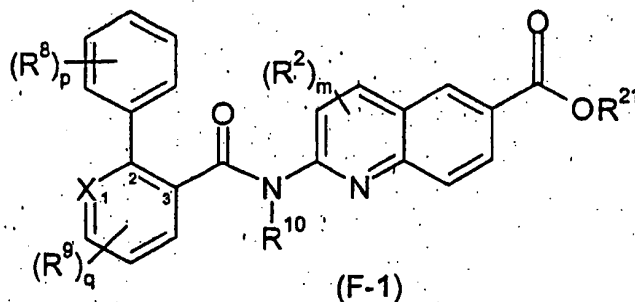
35

- of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan,  
bij de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen van zwaarlijvigheid bij een dier.

30. Gebruik volgens conclusie 27, 28 of 29 van de verbinding of het farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan in combinatie met ten minste één additioneel farmaceutisch middel.

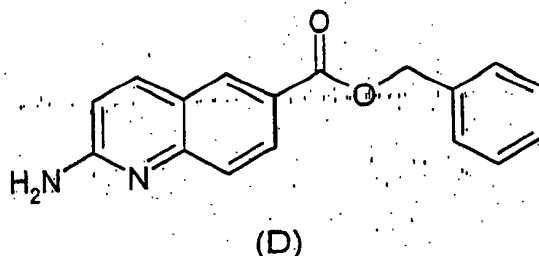
31. Gebruik volgens conclusie 30, waarbij genoemd additioneel farmaceutisch middel een anti-zwaarlijvigheidsmiddel is.

32. Verbinding met formule (F-1)



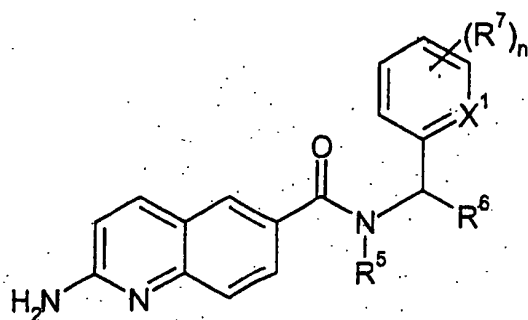
waarbij  $R^2$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $p$  en  $q$  zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1 en  $-OR^{21}$  een vertrekkende groep is die vervangbaar is door  $-OH$  onder omstandigheden van zuur- of base-gekatalyseerde hydrolyse of  $-OR^{21} -OH$  is; of een zout van de verbinding waarbij  $-OR^{21} -OH$  is;

of met Formule (D)



of met Formule (D-G)

5



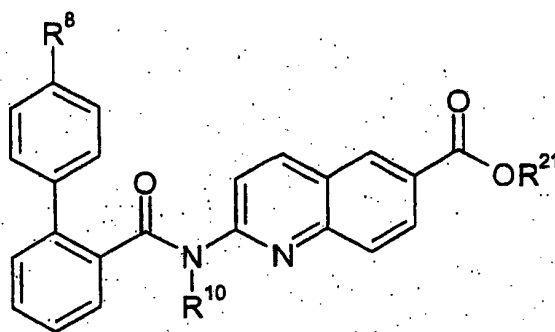
10

(D-G)

waarbij  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X^1$  en  $n$  zijn zoals gedefini-  
eerd in conclusie 1.

15 33. Verbinding volgens conclusie 32 met Formule (F-1')

20



25

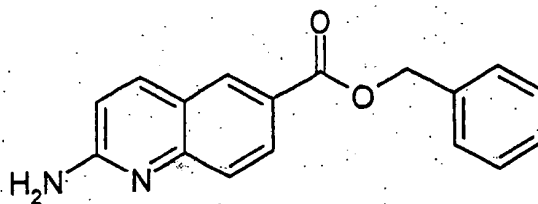
(F-1')

waarbij  $R^8$   $-CF_3$  of  $(C_1-C_4)$ alkyl is en  $R^{21}$  H,  $(C_1-$   
 $C_4)$ alkyl of benzyl is of  $R^{21}$  H is; of een zout van de  
verbinding waarbij  $R^{21}$  H is;

30

of met Formule (D)

35

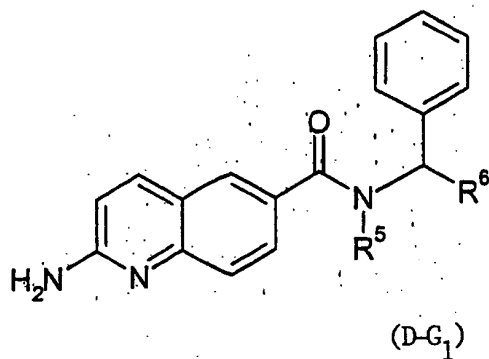


(D)

of met Formule (D-G<sub>1</sub>)

5

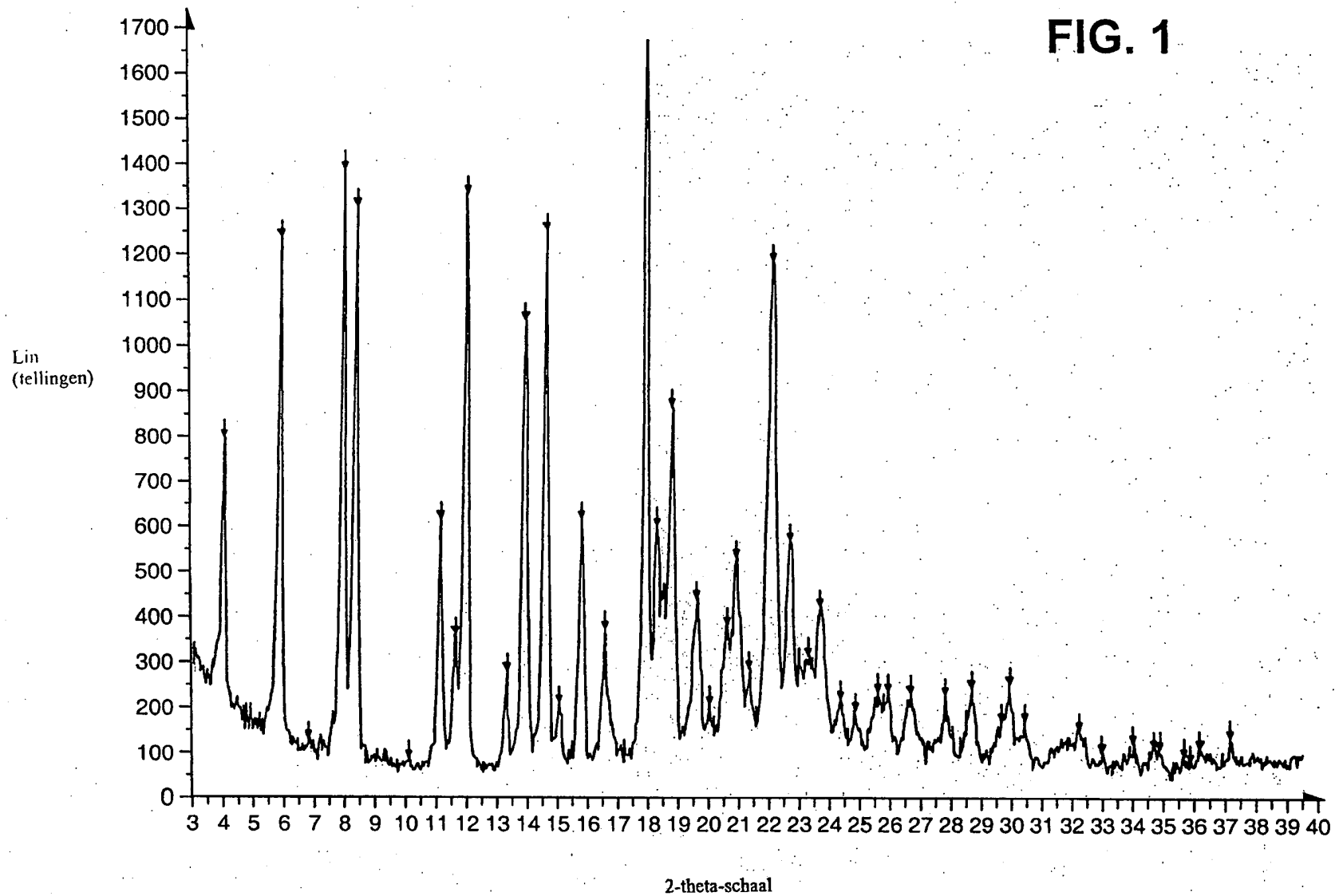
10



15

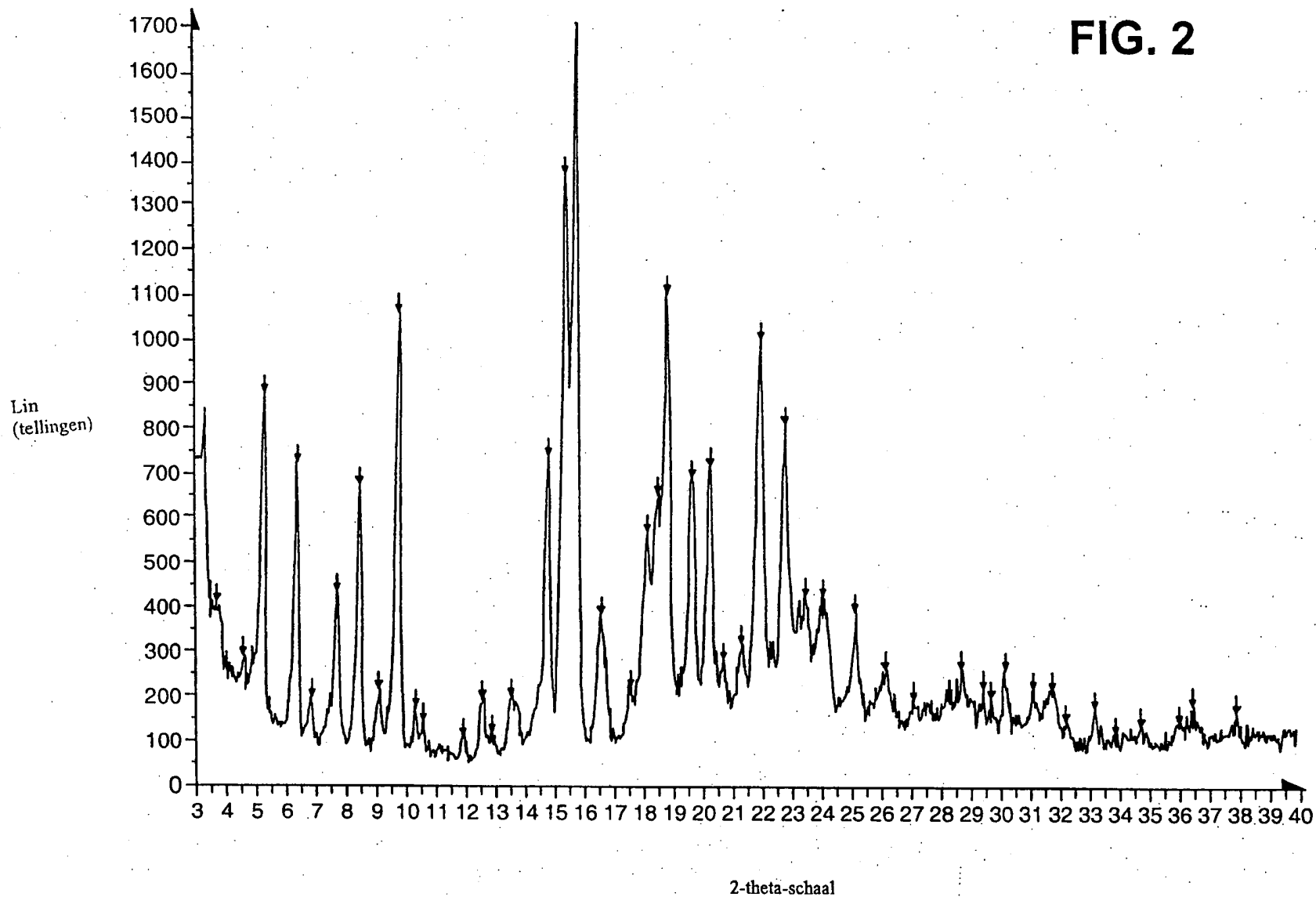
waarbij R<sup>6</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, 2-pyridyl of  
-C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>) is, waarbij R<sup>14</sup> H, -CH<sub>3</sub> of -(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) is en  
R<sup>15</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, benzyl of 4-fluorbenzyl is.

1028192



1028192

FIG. 2



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie <sup>1</sup>	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
P, A	WO 2004/056777 A1 (PFIZER PROD INC) 8 juli 2004 * bladzijde 51, verbinding 2A-1; bladzijde 53, tabel 2 * ---	1-33	A61K31/4709 A61K31/47 C07D471/00
A	EP 1099701 A1 (PFIZER PROD INC) 16 mei 2001 * samenvatting; bladzijde 43, verbinding D; conclusie 10 * ---	1-33	C07D401/12 A61P3/04
A	US 2002/0042516 A1 (PFIZER) 11 april 2002 * samenvatting; conclusies * ---	1-33	
A	US 2003/0162788 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 28 augustus 2003 * bladzijde 1, paragraaf [0004] – bladzijde 8, paragraaf [0149] * ---	1-33	Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7 A61K C07D
D, A	EP 1099438 A2 (PFIZER PROD INC) 16 mei 2001 * conclusies * ---	1-33	A61P Computerbestanden
A	US 2002/0032238 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG) 14 maart 2002 * samenvatting; conclusies * ---	1-33	EPODOC WPI PAJ REGISTRY (STN)
A	WO 03/035624 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 1 mei 2003 * samenvatting * -----	1-33	CAPLUS (STN) MARPAT (STN)

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

4 februari 2005

Omvang van het onderzoek:

volledig

Onderzochte conclusies:



Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen:<sup>2</sup>

Hoewel conclusies 27 t/m 31 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling.

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:

5 januari 2006

Vooronderzoeker: Dr. Ing. L. Bechger

<sup>1</sup> Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

<sup>2</sup> Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1028192**

---

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

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 12 januari 2006.

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

---

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
WO2004056777 A	2004-07-08		
EP1099701 A	2001-05-16	CA2325358 AC JP2001139555 A BR0005322 A MXPA00011105 A	2001-05-10 2001-05-22 2001-07-17 2002-05-23
US2002042516 A	2002-04-11		
US2003162788 A	2003-08-28		
EP1099438 A	2001-05-16	CA2325282 AC AU7151900 A JP2001181209 A HU0004454 A NZ508061 A ZA200006417 A AU777542B B	2001-05-10 2001-05-17 2001-07-03 2001-10-28 2002-04-26 2002-05-08 2004-10-21

---

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

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
US2002032238 A	2002-03-14		
WO03035624 A	2003-05-01		
		CZ20040634 A	2004-10-13
		CN1585751 A	2005-02-23
		PL370291 A	2005-05-16

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

