

Q.F



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCI
PATEENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-74303

TITULO, COMPUESTOS DE QUINOLINA SUSTITUIDOS

SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E U A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, julio 28 de 2006

P2006000137

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-074303-00000-0000
 Feb 2005-07 20 17 11 12 Dep 2005 NUESTRO
 Tm 11 PATENTE III
 Ene 373 FASE NACIONAL II
 Acl 411 PRESENTACION Form 32/

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-09-06

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒

Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER PRODUCTS INC

Dirección Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E U A

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Delaware, Estados
Unidos de América

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A 37 Piso 10

Teléfono 601 7700 Fax 601 7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74 295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000167

Fecha Enero 24, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/080373

Fecha Septiembre 1, 2005

4

Título (54) COMPUESTOS DE QUINOLINA SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, 215/48, A61K 31/47, 31/4709,
A61P 3/04, 9/10

Prioridad		(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI	☒	US	Febrero 4, 2004	60/541 678
	☐	US	Diciembre 6, 2004	60/633 763

5

Comprobante de pago No 06 - 56 522

Fecha Julio 25, 2006

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso Ver expediente No 06-051 744 Adjunto copia simple
- ☒ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79 782 747 Bt T P 74 295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2005/000167

PETER BERTINATO
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

MICHEL ANDRE COUTURIER,
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Canadiense

ERNEST SEIICHI HAMANAKA
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

MARCUS DOUGLAS EWING
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

RALPH PELTON ROBINSON, Jr
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

DEREK LAWRENCE TICKNER
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 866176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 56,522
FECHA JUL 0 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-074303-00000-0000
As Fac 2006-07-26 17 11 12 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYI
Ers 379 FASENACIONALI
Agr411 PRESENTACION Folio 527

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Jr PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 00110-6	52,98869	25/07/2006	3,867,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	000-01-01 SOL CITUBES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463,000 00

SOM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

5

TRADUCCION OFICIAL No 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC** , a **Carlos R Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F Fuller, Jr** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F Fuller, Jr**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005

(Fdo) Susan Z Killian


SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. P.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL / INGLÉS
RESOLUCION No 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal, que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005

(Fdo) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York

SERGIO ANDRÉS RUEDA RIVERA
C. C. P. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL / INGLÉS / INGLÉS / ESPAÑOL
REGISTRADO EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

7

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
- El presente documento público
- 2 Fue firmado por Norman Goodman
- 3 Que actuó en su calidad de Escribano del Condado
- 4 Lleva el sello del Condado de Nueva York
- Se certificó
- 5 En Nueva York, Nueva York
- 6 El 22 de noviembre de 2005
- 7 Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
- Estado de Nueva York
- 8 Bajo el Número NYC-10404952A
- 9 Aparece Sello del Estado de Nueva York
- 10 Firmado por James Bizzarri, Secretario de Estado
- Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c c 80 424 773 de Bogotá

SENGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
()
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
DE LA ORIGINAL EN INGLÉS A ESPAÑOL
EN EL MUNICIPIO DE BOGOTÁ, COLOMBIA
EL 11 DE DICIEMBRE DE 2005

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 Country United States of America
This public document
2 has been signed by Norman Goodman
3 acting in the capacity of County Clerk
4 bears the seal/stamp of the county of New York

Certified

5 At New York, New York 6 the 22nd day of November 2005
7 by Special Deputy Secretary of State State of New York
8 No NYC-10404952A
9 Seal/Stamp 10 Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC

domiciled in

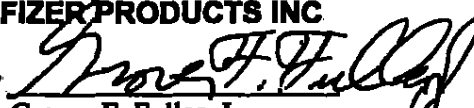
domiciliado en

Eastern Point Road Groton State of Connecticut 06340 United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

By 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha

17 November 2005

City/Country/Ciudad/Pais New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss

467518

Page 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Heaven Z. Kellian 10

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

FILE PAID \$1.00

FILED 2-26-35

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

11

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies

el Notario Público suscrito certifica

I That

I Que

Grover F Fuller, Jr

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017 5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3 That **PFIZER PRODUCTS INC** having its principal place of business located in Groton State of Connecticut 06340 United States of America

4 Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder y que ésta es legítima

NOTARY PUBLIC (Signature)

Shawn E Kilham



SHAWN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 0136916121
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of NOV 2008
Shawn E Kilham

4
17

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1 País Distrito de Columbia
 Estados Unidos de América
- 2 El presente documento publico fue firmado por Valerie J Wells
- 3 Que actuo en su calidad de Notario Publico del Distrito de
 Columbia
- 4 Lleva el sello de Valerie J Wells Notario Publico del Distrito de
 Columbia
 Se certifico
- 5 En Washington D C
- 6 El 30 de junio de 2006
- 7 Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
- 8 Bajo el Número 158647
- 9 Aparece el sello del Distrito de Columbia
- 10 Firmado por Patricia Elwood (Provisional)

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC** , sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América** cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho titulo e interes en y sobre nuestro invento de una nueva y util mejora en **COMPUESTOS DE QUINILINA SUSTITUIDOS** en cuanto respecta a la República de Colombia tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesion

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Peter BERTINATO. 07 de enero de 2005
Peter BERTINATO Groton CT USA

(Fdo) Michel Andre COUTURIER. 06 de enero de 2005
Michel Andre COUTURIER - Groton CT, USA

(Fdo) Ernest Seuchi HAMANAKA. 21 de diciembre de 2004
Ernest Seuchi HAMANAKA - Groton CT, USA

(Fdo) Marcus Douglas EWING. 21 de diciembre de 2004
Marcus Douglas EWING - Groton CT USA

(Fdo) Ralph Pelton ROBINSON, Jr. 21 de diciembre de 2004
Ralph Pelton ROBINSON Groton CT, USA

(Fdo) Derek Lawrence TICKNER 21 de diciembre de 2004
Derek Lawrence TICKNER Groton CT, USA

Distrito de Columbia

**El 29 de junio de 2006 Adib Bashagla comparecio personalmente ante
mi quien reconoció ser el ejecutor del anterior instrumento**

(Fdo) Valerie J Wells

**Notario Publico cuya comisión vence el 31 de julio de 2007, según
consta en su respectivo sello notarial**

(Sello)



X
15

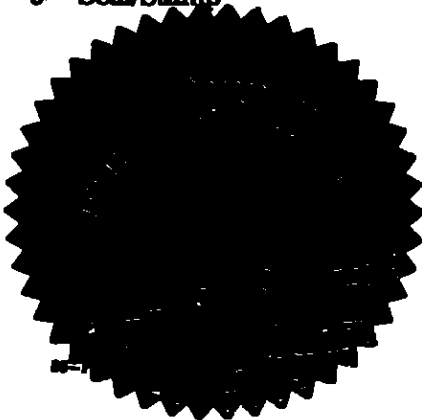
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 *District of Columbia*
United States of America
- 2 This public document has been signed by VALERIE J. WELLS
- 3 acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA
- 4 bears the seal/stamp of VALERIE J WELLS, NOTARY PUBLIC, D C

CERTIFIED

- 5 at Washington, D C
- 6 the 30th day of JUNE 2006
- 7 by Secretary of the District of Columbia
- 8 No. 158647
- 9 Seal/Stamp



- 10 Signature

Patricia Elwood
PATRICIA ELWOOD

ASSIGNMENT

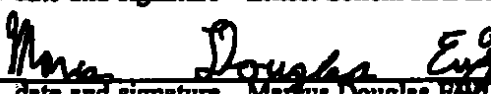
For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America. I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **SUBSTITUTED QUINOLINE COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

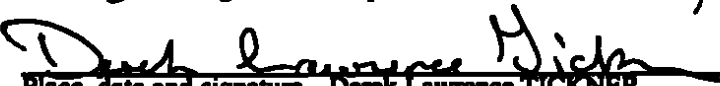

Place date and signature Peter BERTINATO, 07 January 2005, Groton, CT, USA


Place date and signature Michel Andre COUTURIER, 06 January 2005, Groton, CT, USA


Place date and signature Ernest Seiichi HAMANAKA, 21 December 2004, Groton, CT, USA


Place date and signature Magnus Douglas EYING, 21 December 2004, Groton, CT, USA


Place date and signature Ralph Pelton ROBINSON Jr, 21 December 2004, Groton, CT, USA


Place date and signature Derek Lawrence TICKNER, 21 December 2004, Groton, CT, USA

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
Archib 06/29/06

District of Columbia

On this 25 day of June, 2006

Adrian Bacha, Jr.
personally appeared before me and acknowledged
that he/she executed the foregoing instrument.

[Signature] Notary Public
My commission expires 7/31/07

Valerie J. Wells
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 07-31-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

FULLER, Grover F Jr
C/O LAWRENCE Jackie
Pfizer Inc. M88200-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)
01 September 2005 (01.09.2005)

Applicant's or agent's file reference
PC25932A

International application No.
PCT/IB2005/000167

International filing date (day/month/year)
24 January 2005 (24.01.2005)

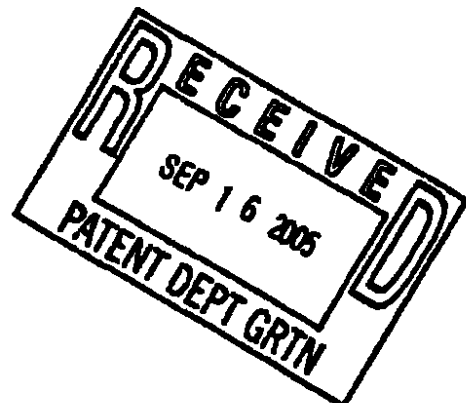
Priority date (day/month/year)
04 February 2004 (04.02.2004)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 01 September 2005 (01.09.2005) under No. WO 2005/080373
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INED codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.



The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Idhir Britel

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 72 338 70 60

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2005 (01.09 2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/080373 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 481/12,
21548, A61K 31/47 31/4709, A61P 3/04, 9/10

Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000167

(74) Agents: FULLER, Grover, F. Jr. et al. C/O
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MSB360-1615 Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(22) International Filing Date: 34 January 2005 (24.01.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AQ, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/541,678 4 February 2004 (04.02.2004) US
60/633,763 6 December 2004 (06.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US] Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

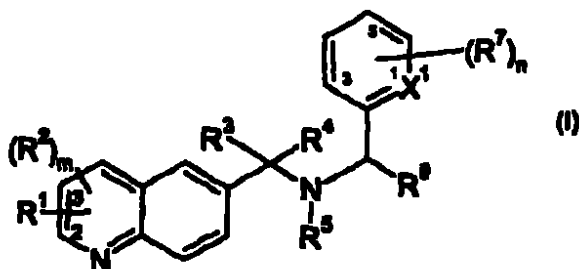
(73) Inventors/Applicants (for US only): BERTINATO, Peter
[US/US] Pfizer Global Research & Development, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US). COUTURE, Michel,
Andre [CA/US] Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). HAMANAKA,
Ernest, Seichi [US/US] Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). EWING, Marcus,
Douglas [US/US] Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ROBINSON,
Ralph, Pelton, Jr. [US/US] Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). TICKNER,
Derek, Lawrence [US/US] Pfizer Global Research &

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/080373 A1

(54) Title: SUBSTITUTED QUINOLINE COMPOUNDS



(57) Abstract: This invention relates to MTP/Apo-B
secretion inhibitors of Formula (I) wherein R¹-R⁷,
X¹, m and n are as defined in the specification, as
well as pharmaceutical compositions comprising the
compounds, and methods of use of the compounds
and compositions. The compounds of the invention
are useful in treating obesity and associated diseases,
conditions or disorders.

7

18

SUBSTITUTED QUINOLINE COMPOUNDS

Field of the Invention

This invention relates to substituted quinoline compounds and the use thereof. The present compounds are inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and/or apolipoprotein B (Apo B) secretion and are useful, for example, for weight management and for the treatment of obesity and associated diseases. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds and to methods of treating obesity, atherosclerosis, and related diseases and/or conditions with said compounds, used either alone or in combination with other pharmaceutical agents, including lipid lowering agents. Further still, the invention relates to certain chemical processes and intermediates that are useful in the preparation of the compounds of the present invention.

Background of the Invention

Obesity is a major public health concern because of its increasing prevalence and associated health risks. Moreover, obesity may affect a person's quality of life through limited mobility and decreased physical endurance as well as through social, academic, and job discrimination.

Obesity and overweight are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and serves as a measure of the risk of certain diseases. BMI is calculated by weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). Overweight is typically defined as a BMI of 25-29.9 kg/m^2 and obesity is typically defined as a BMI of 30 kg/m^2 or higher.

Recent studies have found that obesity and its associated health risks are not limited to adults, but also affect children and adolescents to a startling degree. Risk factors for heart disease, such as high cholesterol and high blood pressure, occur with increased frequency in overweight children and adolescents compared with normal-weight subjects of similar age. Also, type 2 diabetes, previously considered an adult disease, has increased dramatically in children and adolescents.

Health risks associated with being overweight or obese include hypertension, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, pancreatitis, hyperlipidemia, dyslipidemia, type 2 (non-insulin dependent) diabetes, insulin resistance, glucose intolerance,

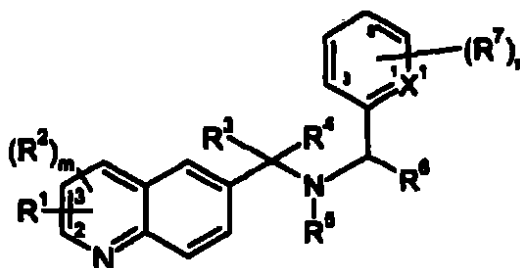
hyperinsulinemia, coronary heart disease, angina pectoris, congestive heart failure, stroke, gallstones, cholecystitis, cholelithiasis, gout, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and respiratory problems, gall bladder disease, colitis, certain forms of cancer (e.g. endometrial, breast, prostate and colon) and psychological disorders (such as depression, eating disorders, distorted body image and low self esteem).

It has been reported that inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) and/or Apo B secretion are useful in reducing food intake in mammals (European patent application publication No. 1 099 438 A2) and for treating obesity and associated diseases. See for example U.S. patent Nos. 5 919 795, 6 369 075, 6,121,262, 5 712,279, 5 988 950, 6 066 653 and 6,492,365, PCT patent application publication Nos. WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 00/05201, WO 02/28835 and WO 03/002533, European patent/application publication Nos. 0 584 446 B1, 0 643 057 A1 and 1 099 701 A1, Wetterau et al. Science 258, 999-1001 (1992) and Wetterau et al. Biochem. Biophys. Acta 875, 610-617 (1986).

Although investigations are ongoing, there still exists a need for a more effective and safe therapeutic treatment of obesity and for reducing or preventing weight-gain.

Summary of the Invention

The present invention relates to a compound of Formula (I)

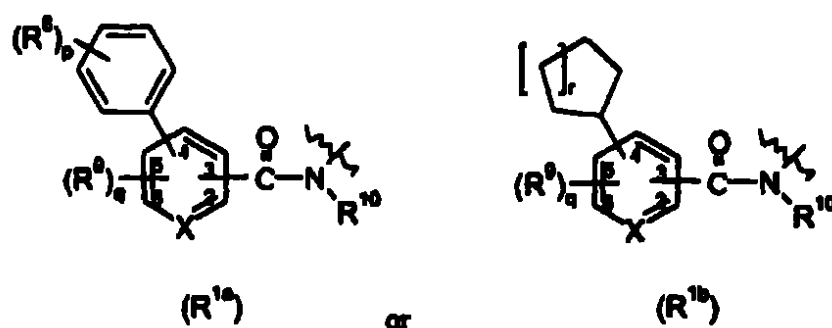


(I)

20

wherein

R¹ is a group of the formula R^{1a} or R^{1b}



5 and is attached to the 2 or 3 position of the quinoline group of Formula (I).
 m is an integer from 0 to 2.
 n is an integer from 0 to 4.
 p is an integer from 0 to 5.
 q is an integer from 0 to 3.
10 r is a bond or an integer from 1 to 3,
 X is $-N-$ or $-C(R^a)-$ where R^a is H or R^6 .
 X^1 is $-N-$ or $-C(R^b)-$ where R^b is H or R^7 .
 R^2 , R^7 , R^8 and R^9 are each independently selected from the group consisting of
halo, $-OH$, $-CN$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy$, alkoxyalkyl, having 2 to 4 carbon atoms,
15 halo-substituted $(C_1-C_4)alkyl$, halo-substituted $(C_1-C_4)alkoxy$, $(C_1-C_4)alkylthio$,
benzyloxy, hydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_2-C_4)alkenyl$, $(C_1-C_4)alkynyl$, $-C(O)N(R^c)(R^{11})$,
 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-N(R^{11})CO_2R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_vR^{12}$, $-C(O)R^1$, $-CO-R^{12}$,
 $-OC(O)R^{12}$, $-SO_2N(R^c)(R^{11})$ and $-S(O)_vR^1$,
each R^c is independently H or $(C_1-C_4)alkyl$.
20 s is the integer 1 or 2.
 v is an integer from 0 to 2.
 R^3 and R^4 are each H or are taken together with the carbon atom to which they
are attached to form a carbonyl group.

R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of H (C₁-C₄)alkyl halo-substituted (C₁-C₄)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl -C(O)R¹² alkoxyalkyl- having 2 to 4 carbon atoms, alkylthioalkyl having 2 to 4 carbon atoms and -SO₂R¹²

R^8 is (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently
5 selected from the group consisting of halo, -OH and -CN or

R^8 is pyridyl phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl in which the pyridyl and phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl halo-substituted (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy- halo -OH and
10 -CN or

R^8 is (C₂-C₁₀)alkenyl (C₂-C₁₀)alkynyl -CH₂N(R⁹)(R¹³) -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -CO₂R²⁰ or -CH₂-W Y where W is -O- or -S- and

Y is selected from the group consisting of H (C₁-C₈)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the (C₁-C₆)alkyl group
15 is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹ -C(O)R¹² -C(O)OR¹² -OC(O)R¹² -N(R¹¹)C(O)R¹ and -C(O)N(R⁹)(R¹¹) the (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo (C₁-C₄)alkyl -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -C(O)OR¹² and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -C(O)OR¹² and -OR¹²

each R¹¹ is independently selected from the group consisting of H (C₁-C₄)alkyl
25 halo-substituted(C₁-C₄)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl (C₁-C₃)alkoxy(C₂-C₄)alkyl having 3 to 5 carbon atoms and (C₁-C₃)alkylthio(C₂-C₄)alkyl- having 3 to 5 carbon atoms,

each R¹ is independently (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl where the (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkoxy- halo -OH -CN -CF₃ and -OCF₃,

30 R^{12} is selected from the group consisting of (C₃-C₆)alkyl phenylmethyl- -C(O)R¹⁶ and -S(O)₂R¹⁶.

R^{14} is selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₇)cycloalkyl (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² -N(R¹¹)C(O)R¹² and -C(O)N(R⁹)(R¹¹) the (C₂-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo (C₁-C₆)alkyl -OH -CN -CF₃ -OCF₃ and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ and -OR¹²

R^{15} is selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₂-C₆)alkenyl (C₂-C₆)alkynyl (C₂-C₇)cycloalkyl (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl phenyl phenyl(C₁-C₆)alkyl- pyridyl pyridyl(C₁-C₆)alkyl- C(O)R¹² and -SO₂R¹² where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ -C(O)OCH₂C(O)N(R⁹)(R¹¹) -C(O)OR¹² -OC(O)R¹² -N(R¹¹)C(O)R¹² and -C(O)N(R⁹)(R¹¹); and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅, and -C(O)OR¹² or

R^{16} is -(CH₂)_tN(R¹⁷)(R¹⁸) where t is an integer from 2 to 4 and R¹⁷ and R¹⁸ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O- -S- and -N(R¹⁸)- or

R^{14} and R¹⁵ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O- -S- and -N(R¹⁸)-

R^{10} is H (C₁-C₆)alkyl or halo-substituted(C₁-C₆)alkyl

R^{10} is (C₁-C₆)alkyl phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo -CN (C₁-C₄)alkoxy- and (C₁-C₄)alkylthio, and

5 the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₄)alkoxy- and

R^{20} is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo oxo, -OH -CN -CF₃, -OCF₃, OR¹² -C(O)R¹ -CO₂R¹ -OC(O)R¹² N(R¹¹)C(O)R¹ and -C(O)N(R⁶)(R¹¹); the (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo oxo (C₁-C₆)alkyl -OH -CN -CF₃, -OCF₃, and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl (C₁-C₆)alkoxy- -OH -CN -CF₃, -OCF₃, and -OR¹²

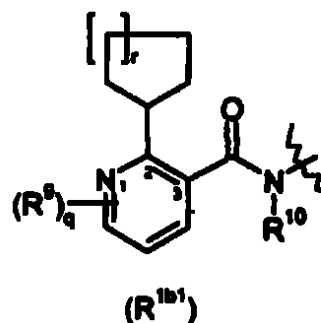
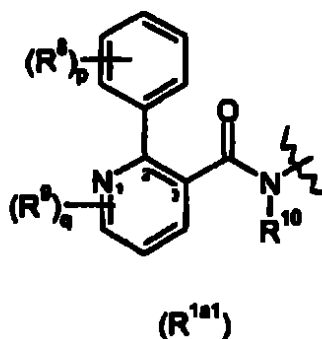
15 a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug of said compound or said salt

20 Preferably X is -C(R^a)- and X¹ is -N- or -C(R^b)- more preferably X is -C(R^a)- and X¹ is -C(R^b)- In other aspects of the invention both of X and X¹ are -N- or X is -N and X¹ is -C(R^b)- R^a R^b and R^c independently are preferably H

In the numbering system used herein to identify the positioning of substituents on the aromatic rings containing X and/or X¹ ring-atoms where reference is made to a structural formula depicting such aromatic ring(s) as containing an X or X¹ ring-atom, highest priority is assigned to the X and X¹ ring atoms and they are accordingly each numbered 1 as shown in Formulas R^{1a1} and R^{1b1} However the numbering system used in naming specific compounds of the invention in which such aromatic ring(s) is/are phenyl (i.e. X is -C(R^a)- and/or X¹ is -C(R^b)-) is the conventional numbering system for phenyl rings for the ring in which X is -C(R^a)- or X¹ is -C(R^b)-

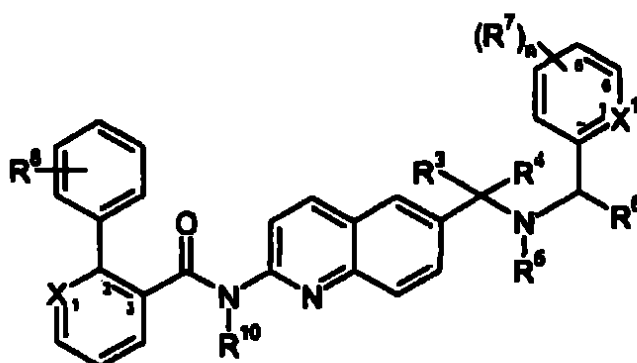
In R^1 the $-C(O)N(R^{10})-$ moiety is preferably positioned ortho (i.e. adjacent) to the R^8 bearing phenyl group or the (C_4-C_7) cycloalkyl group in R^1 and when X is $-N-$ is preferably attached to the 2 or 3 position of the pyridine ring of R^1 . In this embodiment the R^8 -bearing phenyl group or the (C_4-C_7) cycloalkyl group is preferably attached to the 2 or 3 position of the pyridyl ring not occupied by $-C(O)N(R^{10})-$. In a preferred embodiment where X is $-N-$ the R^8 -bearing phenyl group or the (C_4-C_7) cycloalkyl group occupies the 2 position and $-C(O)N(R^{10})-$ occupies the 3 position of the pyridine ring as illustrated in Formula (R^{1a1}) and Formula (R^{1b1}) below

10

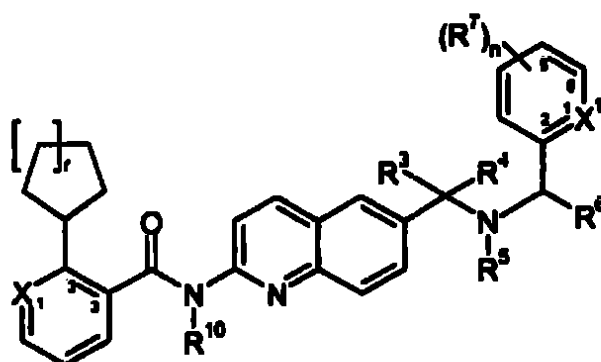


The R^1 group is preferably attached to the 2 position of the quinoline group in Formula (I) i.e. ortho to the N atom of the quinoline group as shown in Formulas (IA) and (IB) below

15



(IA)



(IB)

where X, X¹, r, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and n are as defined above and below
 5 generally and preferably

The integer r is preferably 1 or 2.

Each R^m in Formula (I), independently is preferably selected from the group consisting of F, Cl, -CH₃ and -CF₃, more preferably from among Cl, -CH₃ and -CF₃. The integer m is preferably 0 or 1, more preferably 0.

10 Preferably each R⁷ is independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-, alkoxyalkyl-, having 2 to 4 carbon atoms, halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- and halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy-. More preferably R⁷ is selected from the group consisting of F, Cl, Br, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-, fluoro-substituted(C₁-C₄)alkyl- (e.g., -CF₃, -CHF₂, -C₂F₅) and fluoro-substituted(C₁-C₄)alkoxy- (

e.g. $-\text{OCF}_3$). Still more preferably R^7 is selected from the group consisting of Cl $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- and $-\text{CF}_3$. Most preferably R^7 is selected from the group consisting of Cl $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ and $-\text{CF}_3$. The integer n is preferably 0 or 1 more preferably 0. When n is 1 R^7 is preferably attached to the 5 or 6 position of the ring in Formula (I).

Each R^8 independently is preferably selected from the group consisting of halo $-\text{OH}$ $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- alkoxyalkyl- having 2 to 4 carbon atoms halo-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl- halo-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- benzyloxy $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ alkenyl and $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ more preferably from the group consisting of from F Cl Br $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- fluoro-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl- and fluoro-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy-. Still more preferably R^8 is selected from the group consisting of Cl $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- and $-\text{CF}_3$. Still more preferably R^8 is selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- and $-\text{CF}_3$. Most preferably R^8 is $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ or $-\text{CF}_3$. In a further preferred embodiment R^8 is selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl (particularly branched chain alkyl such as $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- $-\text{CF}_3$, benzyloxy- $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ alkenyl- (e.g. $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) and $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ (e.g. $-\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl such as $-\text{SCH}_3$ or $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$). The integer p is preferably 1 or 2 more preferably 1. When p is 1 R^8 is preferably attached at the 4 position of the phenyl group. The integer v is preferably 0 or 2 more preferably 0.

Each R^9 independently is preferably selected from the group consisting of F Cl $-\text{CH}_3$ and $-\text{CF}_3$ more preferably from among Cl $-\text{CH}_3$ and $-\text{CF}_3$. Most preferably R^9 is $-\text{CH}_3$. The integer q is preferably 0 or 1 more preferably 0.

R^9 and R^{10} independently are preferably H $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl or halo-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl more preferably H $-\text{CH}_3$ or $-\text{CF}_3$, most preferably H or $-\text{CH}_3$.

Each R^{11} independently is preferably selected from the group consisting of H $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl and fluoro-substituted $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl-

Each R^{12} independently is preferably $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy- and halo (e.g. F or Cl). In one aspect of the invention, the R^{12} $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl group is unsubstituted.

R^8 is preferably $(\text{C}_1\text{--C}_{10})$ alkyl pyridyl phenyl phenyl $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkyl- $-\text{CH}_2\text{--W--Y}$

-CH₂N(R⁶)(R¹³) -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) or -CO₂R²⁰ in which the (C₁-C₁₀)alkyl pyridyl or the phenyl group or moiety is optionally substituted

More preferably R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted pyridyl -CH₂-W Y -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) or -CO₂R²⁰

5 Still more preferably, R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted pyridyl or -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵).

Still more preferably R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl or -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵).

Most preferably R⁶ is -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵).

10 Many of the compounds of this invention have one or more chiral carbon atoms. For example in the compounds of Formula (I) the carbon atom to which R⁶ is attached will be asymmetric in the majority of the present compounds. The description of specific compounds herein as being 'R' or 'S' means that the carbon atom to which R⁶ is attached has the assigned configuration i.e. 'R' or 'S' which is determined in accordance with the sequence rules originally described in Cahn RS Ingold C and Prelog V Angew. Chem. Int. Ed. 5, 385 (1966).

In the embodiment of the invention where R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl the alkyl is preferably a (C₁-C₆)alkyl. Preferably the alkyl is unsubstituted or is substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F and -OH. The substituents R³ and R⁴ in this embodiment are preferably taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group. The other substituents and parameters in this embodiment (R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl) are as defined above in this application generally and preferably

Preferred compounds of this embodiment of the invention, where R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl and X and X¹ are both -CH- include the compounds of Examples 98, 100, 101 and 105.

Representative compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is optionally substituted (C₁-C₁₀)alkyl) include the following compounds where X is -N- and X¹ is -CH-
30 (R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino-quinoline-6-carboxylic acid (1-p-tolyl-ethyl)-amide

(R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide

(R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-propyl)-amide and

- 5 2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-hexyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is optionally substituted (C_1 - C_{10})alkyl) include the following compounds where X and X' are both -N-

- 10 (R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(5-methyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide

(R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide

(R)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-propyl)-amide and

- 15 2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-hexyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is optionally substituted (C_1 - C_{10})alkyl) include the following compounds where X is -CH- and X' is -N-:

- 20 (R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(5-methyl-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide

(R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-methoxy-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide

- 25 (R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-propyl)-amide and

2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-hexyl)-amide

- 30 In the embodiment where R^6 is pyridyl, phenyl or phenyl(C_1 - C_8)alkyl- in which the pyridyl or the phenyl group or moiety is optionally substituted, the substituents are preferably selected from (C_1 - C_4)alkyl, halo-substituted (C_1 - C_4)alkyl (e.g., Cl- or F-substituted alkyl- such as $-CH_2CH_2Cl$, $-CF_3$ or $-CHF_2$), (C_1 - C_4)alkoxy- (e.g., $-OCH_3$

-OC₂H₅ or -OCH(CH₃)₂) halo (e.g. F or Cl) and OH; more preferably from (C₁-C₄)alkyl F-substituted (C₁-C₆)alkyl- (C₁-C₄)alkoxy- F and Cl and most preferably from (C₁-C₄)alkyl -CF₃ -OCH₃, F and Cl R⁶ in this embodiment is preferably phenyl or pyridyl particularly 2-pyridyl The substituents R³ and R⁴ in this embodiment are preferably
 5 taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group The other substituents and parameters for this embodiment are as defined above in this application, generally and preferably

Preferred compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is pyridyl, phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl-) and X and X¹ are both -CH- include the compounds of Examples
 10 108, 111 and 112.

Representative compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is pyridyl, phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl- in which the pyridyl or either phenyl is optionally substituted) include the following compounds where X is -N- and X¹ is -CH-
 15 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
 (S)-2-[[2-(4-isopropyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide and
 (S)-2-[[2-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

20 In other embodiments of the invention, R⁶ is (C₂-C₁₀)alkenyl or (C₂-C₁₀)alkynyl preferably (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl more preferably (C₂-C₆)alkenyl or (C₂-C₆)alkynyl most preferably (C₂-C₄)alkenyl (e.g. allyl) or (C₂-C₄)alkynyl (e.g. propargyl)

In the embodiment where R⁶ is -CH₂-W-Y W is preferably -O- Y is preferably selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl-
 25 phenyl and phenyl(C₁-C₄)alkyl- more preferably from H (C₁-C₆)alkyl phenyl and phenyl(C₁-C₄)alkyl- most preferably from H (C₁-C₆)alkyl phenyl and phenylmethyl-

The (C₁-C₆)alkyl group of Y is unsubstituted or is substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment, the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, -C(O)R¹², -C(O)OR¹² and -C(O)N(R⁹)(R¹¹)

30 The cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group of Y is unsubstituted or is substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the

substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, oxo and (C₁-C₄)alkyl.

The phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group of Y are unsubstituted or substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred
 5 embodiment, the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, (C₁-C₄)alkyl, -OH, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹² and -OR¹², more preferably from F, Cl, (C₁-C₄)alkyl and -CF₃.

In this embodiment (R⁶ is -CH₂-W Y), R³ and R⁴ are preferably taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group. The other
 10 substituents and parameters are as defined above in this application, generally and preferably

Preferred compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is -CH₂-W Y) where X and X¹ are both -CH- include the compounds of Examples 69-71

Representative compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is -CH₂-W Y)
 15 include the following compounds where X is -N- and X¹ is -CH-

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-amide

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-1-phenyl-ethyl)-amide and

20 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-butoxy-1-phenyl-ethyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is -CH₂-W Y) include the following compounds where X and X¹ are both -N-

25 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide and

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-butoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

30 Representative compounds of this embodiment of the invention (R⁶ is -CH₂-W Y) include the following compounds where X is -CH- and X¹ is -N-

(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide and

5 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-butoxy-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

In the embodiment where R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$, R^{13} is preferably selected from the group consisting of phenylmethyl-, $-\text{C}(\text{O})R^{16}$ and $-\text{S}(\text{O})_2R^{16}$. More preferably R^{13} is $-\text{C}(\text{O})R^{16}$ or $-\text{S}(\text{O})_2R^{16}$, most preferably $-\text{C}(\text{O})R^{16}$.

10 R^{16} is preferably is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, phenyl or phenyl $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, more preferably $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ or phenyl.

The $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ group of R^{16} is unsubstituted or is substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl and $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$.

15 The phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group of R^{16} are unsubstituted or are substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ and $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, more preferably from Cl, $-\text{CH}_3$, and $-\text{OCH}_3$. R^3 and R^4 in this embodiment are preferably taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group. The other substituents and parameters are as defined above in this application, generally and preferably.

Preferred compounds of this embodiment of the invention (R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$) where X and X^1 are both $-\text{CH}$ include the compounds of Examples 79, 80 and 82-84.

25 Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^c)(R^{13})$) include the following compounds where X is $-\text{N}$ and X^1 is $-\text{CH}$:-
 (S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-acetylamino-1-phenyl-ethyl)-amide
 (S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic
 30 acid (1-phenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-butyrylamino-1-phenyl-ethyl)-amide

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-pentanoylamino-1-phenyl-ethyl)-amide and

5 (S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzoylamino-1-phenyl-ethyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^6)(R^{13})$) include the following compounds where X and X' are both -N-

10 (S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-acetylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-propionylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-butyrylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

15 (S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-pentanoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide and

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is

20 $-\text{CH}_2\text{N}(R^6)(R^{13})$) include the following compounds where X is -CH- and X' is -N-

(S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-acetylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-propionylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

25 (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-butyrylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

(S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-pentanoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide and

30 (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzoylamino-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

The embodiment where R^8 is $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ is a preferred embodiment of the invention

R^{14} is preferably selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl phenyl and phenyl(C₁-C₄)alkyl- more preferably from H and (C₁-C₄)alkyl particularly -CH₃ or -C₂H₅.

The (C₁-C₆)alkyl group of R^{14} is optionally substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F Cl -OH -OCF₃ and -OR¹² more preferably from F Cl -OH and -OCF₃. Most preferably the optional substituent is F

The cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group of R^{14} are optionally substituted preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F Cl oxo (C₁-C₄)alkyl -OH -CF₃ -OCF₃ and -OR¹ more preferably from F Cl oxo and (C₁-C₄)alkyl

The phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group of R^{14} are optionally substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F Cl (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy -OH -CF₃ -OCF₃ and -OR¹² more preferably from F Cl (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₄)alkoxy- most preferably from Cl -CH₃ and -OCH₃.

R^{15} is preferably selected from the group consisting of H or an optionally substituted (C₁-C₆)alkyl (particularly n-pentyl) (C₃-C₇)cycloalkyl (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl phenyl(C₁-C₆)alkyl- pyridyl pyridyl(C₁-C₆)alkyl- $-C(O)R^{12}$ -SO₂R¹³ and $-(CH_2)_nN(R^{17})(R^{18})$; more preferably from H (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl phenyl(C₁-C₆)alkyl pyridyl and pyridyl(C₁-C₆)alkyl. Still more preferably R^{15} is selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl(C₁-C₆)alkyl- pyridyl and pyridyl(C₁-C₆)alkyl. Still more preferably R^{15} is selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₆)cycloalkyl (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl- phenyl(C₁-C₄)alkyl- and pyridyl(C₁-C₄)alkyl (e.g. pyridylmethyl such as 2-pyridylmethyl). Most preferably R^{15} is H optionally substituted phenyl(C₁-C₄)alkyl- (e.g. optionally substituted benzyl) or optionally substituted (C₁-C₄)alkyl

The (C₁-C₈)alkyl group of R¹⁶ is preferably unsubstituted or it may be substituted preferably with 1 to 3 substituents. Substituted alkyl for R¹⁶ includes, for example groups such as -(C₁-C₈)alkylCO₂H and various esters thereof (e.g.

5 -(CH₂)₂CO₂CH₃). In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, oxo, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OCH₂C(O)N(R⁶)(R¹¹), -C(O)OR¹², -OH, -OCF₃, and -OR¹, more preferably from F, Cl, oxo, -OH and -OCF₃, most preferably from F, oxo, -OH and -OCF₃.

The phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group of R¹⁵ are unsubstituted or are substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred
10 embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of F, Cl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, and -C(O)OR¹², more preferably from F, Cl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, -OH, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OCH₂C₆H₅, and -C(O)OR¹². In a preferred embodiment the phenylalkyl group of R¹⁵ is unsubstituted benzyl or a fluoro-substituted benzyl, particularly 4-F-
15 benzyl.

When R¹⁵ is -(CH₂)₂N(R¹⁷)(R¹⁸), and R¹⁷ and R¹⁸ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an optionally substituted heterocyclic ring containing 5 or 6 ring-atoms and optionally including an additional heteroatom moiety, the additional heteroatom moiety is preferably -O- or -N(R¹⁹)-, where R¹⁹ is
20 preferably (C₁-C₄)alkyl or F-substituted(C₁-C₄)alkyl- (e.g. -CF₃ or -CHF₂); more preferably (C₁-C₄)alkyl.

Alternatively, in another preferred embodiment, R¹⁴ and R¹⁵ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms (preferably 5 or 6) in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are
25 optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety. Preferably the additional heteroatom moiety is -O- or -N(R¹⁹)-, where R¹⁹ is preferably (C₁-C₄)alkyl or F-substituted(C₁-C₄)alkyl- (e.g. -CF₃ or -CHF₂), more preferably (C₁-C₄)alkyl. The additional heteroatom moiety is more preferably -O-.

In this embodiment, where R⁶ is -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), R³ and R⁴ are preferably taken
30 together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group.

The other substituents and parameters are as defined above in this application, generally and preferably

Preferred compounds of this embodiment of the invention (R^6 is $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$, where X and X' are both $-CH-$ include the compounds of Examples

5 17 9-12, 16-21 25 26 30-32 34 35 47 55 and 58-64 as well as the following compounds

(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide and

10 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-oxo-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide

A particularly preferred compound of this embodiment is

(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention, where R^6 is $C(O)N(R^{14})(R^{15})$, include the following compounds where X is $-N-$ and X' is $-CH-$

15 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (carbamoyl-phenyl-methyl)-amide

(S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (methylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

20 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide

(S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide

25 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl] amide

(S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

(S)-N-(6-(((diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide

30 (S)-N-(6-(((diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-methyl-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide

26
27

- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (propylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-quinoline-6-carboxylic acid (propylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 5 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-propyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-propyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (isopropylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 10 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (butylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 15 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-N-[6-([(butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-methyl-amino)-methyl]-quinolin-2-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- 20 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (isobutylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 25 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- 30

- (S)-N-(6-(((pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- (S)-N-(6-(((methyl-(pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- 5 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (hexylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 10 2-{methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-quinoline-6-carboxylic acid (cyclopropylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (benzylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- 15 (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-quinoline-6-carboxylic acid (benzylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide
- 20 (S)-N-[6-(((benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amino)-methyl]-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
- 25 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
- (S)-2-{methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
- 30

(S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide,

(S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-amide

5 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide and

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [(4-oxo-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide

Representative compounds of this embodiment of the invention, where R^b is
 10 -C(O)N(R^{14})(R^{15}), include the following compounds where X and X' are both -N
 2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (methylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

15 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide,

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide,

20 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

(S)-N-(6-([(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-methyl]-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide

25 (S)-N-(6-([(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-methyl-amino]-methyl)-quinolin-2-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide

(S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

30 (S)-2-([2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide

28
29

- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 5 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(isopropyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (butyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 10 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 15 (S)-N-[6-[[[(butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-methyl-amino]-methyl]-quinolin-2-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(isobutyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 20 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 25 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-N-[6-[[[(pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amino]-methyl]-quinolin-2-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- (S)-N-[6-[[[(methyl-(pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-methyl]-quinolin-2-yl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- 30

- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 5 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (hexylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (cyclopropylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- 10 (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 15 (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-N-[6-([(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amino)-methyl]-quinolin-2-yl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-nicotinamide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [pyridin-2-yl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
- 20 (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [pyridin-2-yl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
- (S)-2-[[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide,
- 25 (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
- (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-2-piperidin-1-yl-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
- (S)-2-(methyl-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino)-quinoline-6-
- 30 carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-oxo-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide

29
36

(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-hydroxy-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide and
(S)-2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-oxo-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide

- 5 Representative compounds of this embodiment of the invention, where R⁸ is -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) include the following compounds where X is -CH- and X¹ is -N
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(carbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
10 (methylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
[phenyl-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-
methylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- 15 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-
methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- (S)-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-[(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-
20 methyl)-amino]-methyl)-quinolin-2-yl)-amide
- (S)-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-[(diethylcarbamoyl-pyridin-2-yl-
methyl)-methyl-amino]-methyl)-quinolin-2-yl)-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide,
- 25 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(propylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
[(methyl-propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-
30 propyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide

- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(isopropylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((ethyl-
isopropyl-carbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)- amide
- 5 (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(butylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((butyl-
methyl-carbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((butyl-
methyl-carbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- 10 (S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-(((butyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2
yl-methyl)-methyl-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(isobutylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- 15 (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(pentylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(pentylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
20 (pentylcarbamoyl- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
((methyl-pentyl-carbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-(((pentylcarbamoyl-pyridin-2-yl-
methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide
- 25 (S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-(((methyl-(pentylcarbamoyl-pyridin-2
yl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
((methyl-pentyl-carbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)-amide
- (S)-2-((4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((5-
30 hydroxy-pentylcarbamoyl)- pyridin-2-yl-methyl)-amide

- (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(hexylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(cyclopropylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
5 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
(benzylcarbamoyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
10 [(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
[(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide
(S)-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-([(benzyl-methyl-carbamoyl)-pyridin-
2-yl-methyl]-amino)-methyl]-quinolin-2-yl)-amide
15 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
[pyridin-2-yl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
[pyridin-2-yl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-
20 1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-
1-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-
2-piperidin-1-yl-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
25 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-
morpholin-4-yl-2-oxo-1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-
hydroxy-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide and
(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-
30 oxo-pentylcarbamoyl)-pyridin-2-yl-methyl]-amide

The embodiment where R^6 is $-\text{CO}_2R^{20}$ is also a preferred embodiment of the invention.

R^{20} is preferably selected from the group consisting of (C_1-C_8) alkyl, (C_6-C_7) cycloalkyl, (C_5-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_4) alkyl-, phenyl and phenyl (C_1-C_4) alkyl-, more preferably from (C_1-C_8) alkyl.

The (C_1-C_8) alkyl group of R^{20} is unsubstituted or is substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment, the substituents are independently selected from the group consisting of halo, oxo, $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{CO}_2\text{R}^1$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ and $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^{11})$; more preferably, from halo, OH , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ and $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ most preferably from F , Cl , $-\text{OH}$ and $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$.

The cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group of R^{20} are unsubstituted or are substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment, the substituents are independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C_1-C_4) alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ and $-\text{OR}^{12}$ more preferably from halo (e.g. F or Cl), oxo, (C_1-C_4) alkyl and $-\text{CF}_3$.

The phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group of R^{20} are unsubstituted or are substituted, preferably with 1 to 3 substituents. In a preferred embodiment the substituents are independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ and $-\text{OR}^{12}$ more preferably from halo (e.g. F or Cl), (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy and $-\text{CF}_3$.

R^3 and R^4 in this embodiment are preferably taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group. The other substituents and parameters are as defined above in this application, generally and preferably

Representative compounds of this embodiment of the invention (R^6 is $-\text{CO}_2R^{20}$), where X and X^1 are both $-\text{CH}_3$ are the compound of Example 113 and the corresponding ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, t-pentyl, n-hexyl, isohexyl, neohexyl and t-hexyl esters, particularly the methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl and n-hexyl esters.

Representative compounds of this embodiment of the invention, where R^6 is $-\text{CO}_2R^{20}$ include the following compounds where X is $-\text{N}-$ and X^1 is $-\text{CH}_3$.

(S)-phenyl [(2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester and the corresponding ethyl n-propyl isopropyl n-butyl isobutyl s-butyl t-butyl n-pentyl isopentyl neopentyl t-pentyl n-hexyl isohexyl neohexyl and t-hexyl esters particularly the methyl ethyl n-propyl isopropyl n-butyl t-butyl n-pentyl and n-hexyl esters

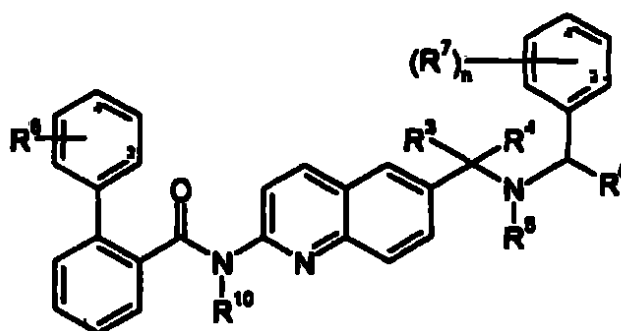
Representative compounds of this embodiment of the invention where R⁶ is -CO₂R²⁰ include the following compounds where X and X¹ are both -N- (S)-pyridin-2-yl-[(2-[(2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester and the corresponding ethyl n-propyl isopropyl n-butyl isobutyl s-butyl t-butyl n-pentyl isopentyl neopentyl t-pentyl n-hexyl isohexyl neohexyl and t-hexyl esters particularly the methyl ethyl n-propyl isopropyl n-butyl t-butyl n-pentyl and n-hexyl esters.

Representative compounds of this embodiment of the invention where R⁶ is -CO₂R²⁰ include the following compounds where X is -CH- and X¹ is -N- (S)-pyridin-2-yl-[(2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester and the corresponding ethyl n-propyl isopropyl n-butyl isobutyl s-butyl t-butyl n-pentyl isopentyl neopentyl t-pentyl n-hexyl isohexyl neohexyl and t-hexyl esters particularly the methyl ethyl n-propyl isopropyl n-butyl t-butyl n-pentyl and n-hexyl esters

Additional preferred compounds of the invention include the compounds of Examples 39 40 42-46 114 115 117 119-122 124-126 128 130-144 146-150 152, 155 157 160-169 171 174 176 177 189-196 198-200 202 206 210 211 and 213-215

25

A preferred embodiment of the invention pertains to compounds of Formula (IA-1).



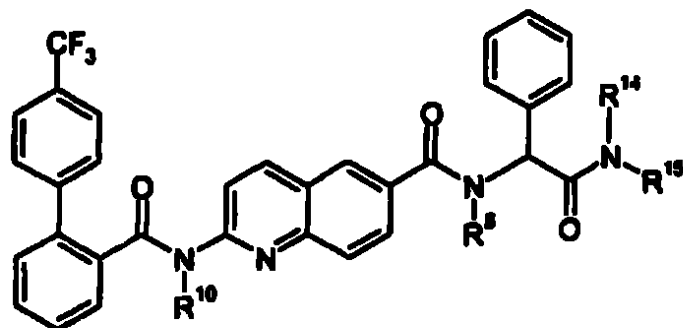
(IA-1)

5

wherein R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} and n are as defined above generally and preferably. The R^1 substituent is preferably positioned at C-4 of the phenyl ring.

Another preferred embodiment of the invention pertains to compounds of Formula (IA-1a)

10



(IA-1a)

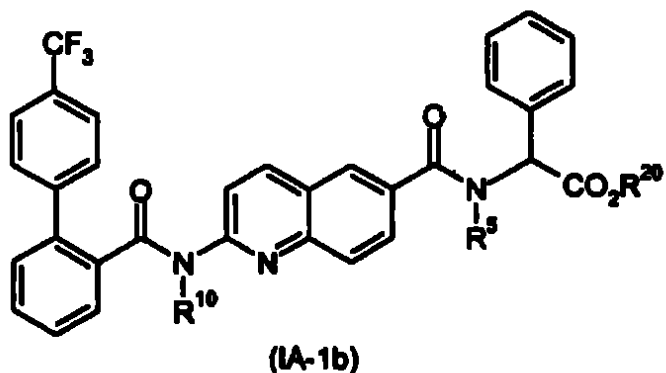
wherein R^3 , R^{10} , R^{14} and R^{15} are as defined above generally and preferably.

In these embodiments the carbon atom to which $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ is attached preferably

15 has the (S) configuration. R/S mixtures, e.g. racemic mixtures, are also preferred.

32
33

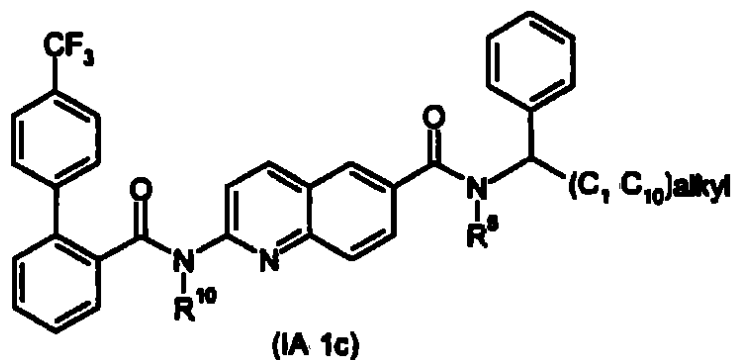
A further preferred embodiment of the invention pertains to compounds of Formula (IA-1b)



5

wherein R^5 , R^{10} and R^{20} are as defined above generally and preferably

10 A further preferred embodiment of the invention pertains to compounds of Formula (IA-1c)



15 wherein the (C_1-C_{10}) alkyl is optionally substituted and R^5 and R^{10} are as defined above generally and preferably. In these embodiments the carbon atom to which $-(C_1-C_{10})$ alkyl is attached preferably has the (R) configuration. R/S mixtures e.g. racemic mixtures are also preferred.

Compounds corresponding to the compounds of Formulas (IA-1a) (IA-1b) and (IA-1c) in which the R⁸ substituent is (C₁-C₄)alkyl (e.g. -C(CH₃)₃) instead of -CF₃ are also preferred embodiments.

The invention also relates to polymorphic forms of the compounds of the invention, in particular to polymorphs of (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide which is the (S) isomer of the compound of Formula (IA-1a) wherein R⁸, R¹⁰ and R¹⁴ are H and R¹⁵ is -(CH₂)₄CH₃. More specifically the present invention provides crystalline Forms A and B of (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide having X-ray powder diffraction patterns substantially the same as shown in Figures 1 and 2 respectively. It is to be understood that some level of noise is inherent in the generation of a diffraction pattern, i.e. peaks in intensity are to be discriminated from background according to methods well-known in the art. In a preferred embodiment the X-ray powder diffraction pattern for Form A is substantially the same as that shown in Figure 1. In a more preferred embodiment, Form A has an X-ray powder diffraction pattern having peaks at 2 theta values substantially the same as the 2-theta values for at least ten of the peaks of highest intensity in the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 1.

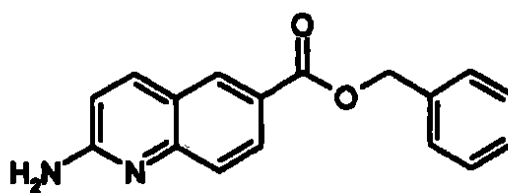
Another aspect of this invention pertains to the compounds of Formulas (D), (F) and (D-G) which are intermediates useful in the preparation of compounds of Formula (I).

Formula (D-G₁) represents a preferred subgenus of Formula (D-G). R⁸, R⁶, R⁷, X¹ and n are as defined above generally and preferably. In a preferred embodiment, R⁸ is (C₁-C₈)alkyl, 2-pyridyl or -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) in which R¹⁴ is H, -CH₃ or -C₂H₅ and R¹⁵ is (C₁-C₈)alkyl, benzyl or a fluorinated benzyl such as 4-fluorobenzyl.

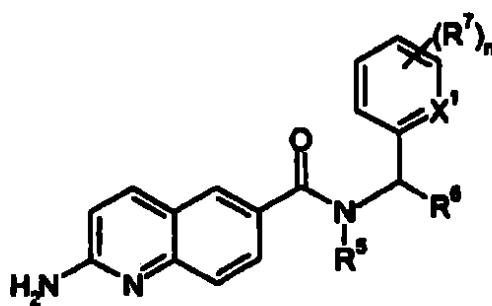
The -OR²¹ moiety in (F) is -OH or any leaving group that is displaceable with -OH under routine conditions of acid- or base-catalyzed hydrolysis. R²¹ may also be a cation, for example of an alkali metal such as K⁺. Typically R²¹ will be H, an alkyl group preferably of 1 to 4 carbon atoms (e.g. -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂)₂CH₃, or

$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, phenyl, a phenylalkyl group of 1 to 4 alkyl carbon atoms, e.g. benzyl, or a cation. Preferably R^{21} is H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl, benzyl or a cation. R^2 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, m, p, and q are as defined above, generally and preferably

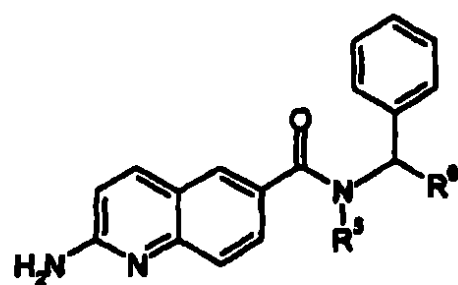
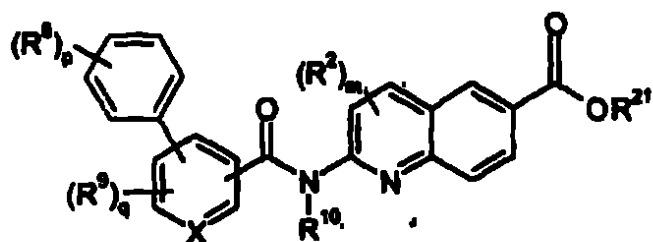
Formula (F 1) represents a preferred subgenus of Formula (F) and Formula (F 1) represents a preferred subgenus of Formula (F 1). In a preferred embodiment, R^{10} in (F) (F 1) (F 1) is H or $-\text{CH}_3$, more preferably H. In a further preferred embodiment, R^8 is $-\text{CF}_3$ or $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl. Other intermediates of particular interest of the present invention include compounds which are the same as the compounds of Formulas (F), (F 1) and (F 1) except that they have a $(\text{C}_4\text{-C}_7)$ cycloalkyl group in place of the R^8 -bearing phenyl group.



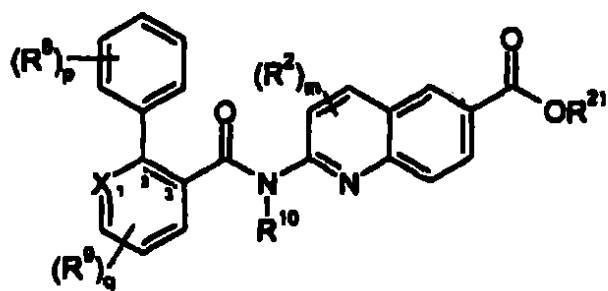
(D)



(D-G)

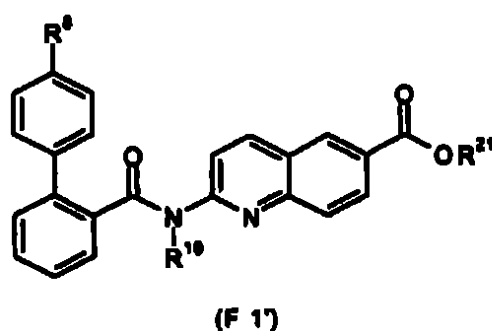
(D-G₁)

(F)



(F 1)

38
35



This invention also relates to the salts, solvates and hydrates of the compounds of the invention, as well as to prodrugs of the compounds.

5 In another embodiment of the invention, a pharmaceutical composition is provided which comprises a compound of Formula (I). In a further embodiment the composition also comprises at least one additional pharmaceutical agent, which is preferably an antihypertensive agent, an anti-inflammatory agent, a lipid-lowering agent, a cholesterol-lowering agent, an antidiabetes agent or an anti-obesity agent.

10 Also provided is a method of treating obesity in an animal in need of such treatment, which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt. In a further embodiment the method further comprises administering said compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt in
15 combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably another anti-obesity agent.

Also provided is a method of treating obesity in an animal in need of such treatment which comprises administering to the animal a therapeutically effective
20 amount of an intestinal-selective MTP inhibitor compound of Formula (I). Preferably the ED_{50} of a compound of Formula (I) for the inhibition of intestinal fat absorption is at least 5-fold lower than the ED_{50} of the compound for the lowering of serum triglycerides. More preferably the ED_{50} for the inhibition of intestinal fat absorption is at least 10-fold lower

than the ED₂₅ of the compound for the lowering of serum triglycerides. Still more preferably the compound exhibits an ED₂₅ for the inhibition of intestinal fat absorption which is at least 50-fold lower than the ED₂₅ of the compound for the lowering of serum triglycerides

5 As used herein, the term "selectivity" or "selective" refers to a greater effect of a compound in a first assay compared to the effect of the same compound in a second assay. In the present invention, the first assay is for the ability of the compound to inhibit intestinal fat absorption and the second assay is for the ability of the compound to lower serum triglycerides. In a preferred embodiment, the ability of the compound to
10 inhibit intestinal fat absorption is measured by the ED₂₅ of the compound in an intestinal fat absorption assay such that a greater effect of the compound results in the observation of a lower absolute (numerical) value for the ED₂₅. In another preferred embodiment, the ability of the compound to lower serum triglycerides is measured by the ED₂₅ of the compound in a serum triglyceride assay. Again, a greater effect of a
15 compound in the serum triglyceride-lowering assay results in the observation of a lower absolute (numerical) value for the ED₂₅. An illustrative example of each assay is provided hereinbelow, but it is to be understood that any assay capable of measuring the effectiveness of a compound in inhibiting intestinal fat absorption, or capable of measuring the effectiveness of a compound in lowering serum triglycerides, is
20 encompassed by the present invention.

In a preferred embodiment, the intestinal-selective MTP inhibitor compound is a compound of Formula (IA-1a) wherein R⁸, R¹⁰, R¹⁴ and R¹⁸ are as defined above generally and preferably, and the carbon atom to which the -C₆H₅ is attached has the (S) configuration. More preferably, the intestinal-selective MTP inhibitor compound is
25 (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide.

Also provided is a method of weight control in an animal which comprises administering to the animal a weight-controlling amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or
30 said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent.

35
36

The present invention also provides a method of reducing food intake in an animal which comprises administering to the animal a food-intake-reducing amount of a compound of Formula (I) a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used
5 alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent.

Also provided is a method of causing reduced fat absorption in an animal which comprises administering to the animal a fat-absorption-reducing amount of a compound of Formula (I) a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said
10 compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent.

Also provided is a method of treating atherosclerosis, pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia or hyperglycemia (1) by causing a reduced absorption of dietary fat
15 through MTP inhibition. (2) by lowering triglycerides through MTP inhibition or (3) by decreasing the absorption of free fatty acids through MTP inhibition. In an animal in need of such treatment, which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I) a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of
20 Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably one that is useful in treating atherosclerosis, pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia or hyperglycemia.

Also provided is a method of treating diabetes, including impaired glucose tolerance, insulin resistance, insulin dependent diabetes mellitus (Type I) and non-
25 insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM or Type II) which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably one that is useful in treating
30 diabetes. In a preferred embodiment the diabetes is Type II diabetes. In another

preferred embodiment the animal is a human. In a further preferred embodiment the animal is feline, preferably a cat.

A further aspect of the present invention pertains to a pharmaceutical kit for use by a consumer in the treatment or prevention of obesity, atherosclerosis, pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia or hyperglycemia. The kit comprises (a) a suitable dosage form comprising a compound of Formula (I), and (b) instructions describing a method of using the dosage form to treat or prevent obesity, atherosclerosis, pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia or hyperglycemia.

Another embodiment of the present invention relates to a pharmaceutical kit comprising (a) a first pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), (b) a second pharmaceutical composition comprising a second compound useful for the treatment or prevention of obesity, atherosclerosis, pancreatitis secondary to hypertriglyceridemia or hyperglycemia, and (c) a container for containing the first and second compositions.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a straight- or branched-chain hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . For example, the term "(C₁-C₆)alkyl" refers to a monovalent, straight- or branched-chain, saturated aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., 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, and the like). Similarly, the alkyl portion of any group, e.g., an alkoxy, acyl, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio group, has the same meaning as above.

Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., CH_2Cl , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, and the like). Likewise, "fluoro-substituted alkyl" means the alkyl group is substituted with one or more fluorine atoms.

The term "acyl" refers to alkyl-, partially saturated or fully saturated cycloalkyl-, partially saturated or fully saturated heterocycle-, aryl-, and heteroaryl-substituted carbonyl groups. For example, acyl includes groups such as (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)cycloalkylcarbonyl, heterocyclecarbonyl, aroyl (e.g., benzoyl) and heteroaroyl.

The term "substituted" as used herein to modify a group or moiety means

B6
37

unless otherwise specified, that the group or moiety is substituted with one or more substituents that are commonly used in medicinal chemistry for such a group or moiety

The term "halo" means F, Cl, Br or I. Preferably halo will be F, Cl or Br, more preferably F or Cl.

5 The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) (including prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

10 The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

15 The term "protecting group" or "PG" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent that blocks or protects the carboxy functionality such as an ester group. Common carboxy-protecting groups include $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(p-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

25 The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the

particular disease condition or disorder or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease condition or disorder described herein.

The term "animal" means humans as well as all other warm-blooded members of the animal kingdom possessed of a homeostatic mechanism, including mammals (e.g. companion animals, zoo animals and food-source animals) and birds. Some examples of companion animals are canines (e.g. dogs), felines (e.g. cats) and horses. Some examples of food-source animals are pigs, cows, sheep, poultry and the like. Preferably the animal is a mammal. Preferably the mammal is a human, a companion animal or a food-source animal. Most preferably the animal is a human.

The terms "treating," "treat" or "treatment" embrace both preventative, i.e. prophylactic, and palliative treatment.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formulas (I), including the compounds of Formulae (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b) and (IA-1c), as defined above generally and preferably prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds and/or prodrugs and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs, as well as all stereoisomers, tautomers and isotopically labeled compounds.

Brief Description of the Drawings

Figure (1) shows the x-ray diffraction pattern of a sample of crystalline Form A of the title compound of Example (1). The sample was prepared as described in Example (1c).

Figure (2) shows the x-ray diffraction pattern of a sample of crystalline Form B of the title compound of Example (1). The sample was prepared as described in Example (1d).

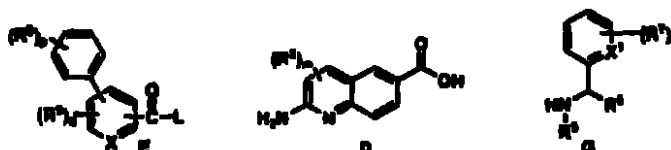
The powder diffraction patterns were collected on a Bruker D5000 powder X-ray diffractometer. The D5000 was equipped with copper radiation and Solax solid-state detector. The D5000 used theta/2 theta geometry. The slit system used to produce the line source was one 1.0 mm slit presample and two slits post sample (1.0 and 0.6 mm). The samples were scanned from 3.0 to 40.0 degrees in 2 theta. The step size was 0.04 degrees and each step was collected for 1 second.

37
38

Detailed Description of the Invention

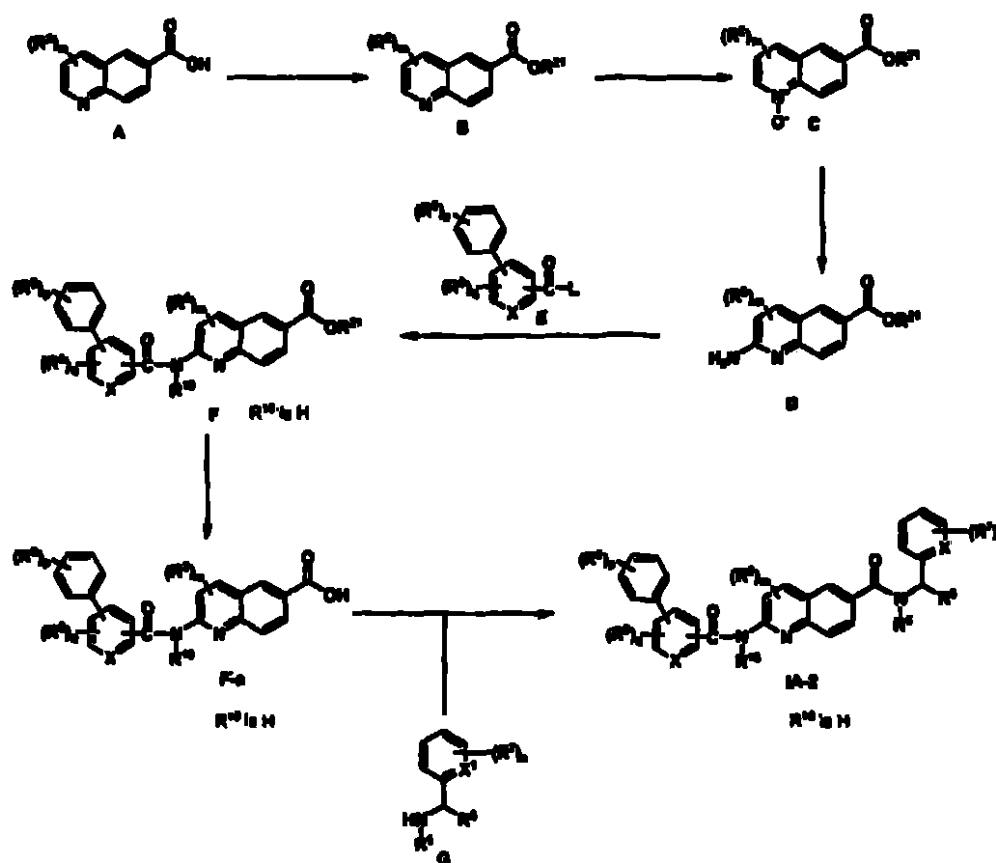
In the discussion which follows, certain common chemical abbreviations and acronyms have been employed which include: UHP (urea-hydrogen peroxide adduct), PyBroP (bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate), BOC (tert-butoxycarbonyl), EtOAc (ethyl acetate), NaH (sodium hydride), NaBH(OAc)₂ (sodium triacetoxy borohydride), HOBT (1 hydroxybenzotriazole), EDC (1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride) and THF (tetrahydrofuran).

The present compounds may be envisioned as being composed of a central quinoline core and left and right-hand appendages the individual components of which are represented below by compounds D, E and G respectively.



Preparation of the present compounds may proceed by combining E and D then adding G to E/D. Alternatively D and G may be combined to give D-G which is then combined with E.

Scheme 1a below illustrates one means for preparing compounds of Formula (I) where -C(R³)(R⁴)- is -C(O)- and R¹ is R^{1a}. The corresponding compounds where R¹ is R^{1b} may be similarly prepared by patterning compound (E) in the scheme below after R^{1b} instead of R^{1a} as described below.



Scheme 1a

- 5 The carboxylic acid functionality in the quinolinecarboxylic acid (**A**) is protected using standard carboxylic acid protection procedures well known in the art, e.g. by formation of the corresponding ester to give compound (**B**). For example the benzyl ester (R^2 is benzyl in (**B**)) may be prepared by treating a solution of compound (**A**) in EtOAc at room temperature with 1,1'-carbonyldiimidazole to produce the activated imidazolide derivative of (**A**) then adding benzyl alcohol to the reaction mixture.
- 10 The oxidation of compound (**B**) to the corresponding N-oxide compound (**C**) may be conducted by procedures well known in the art. For example the tert-butyl ester of (**B**) upon treatment with peroxytrifluoroacetic acid, generated from trifluoroacetic anhydride and UHP provides the corresponding tert-butyl ester derivative of (**C**).

Similarly addition of the benzyl ester of (B) to a mixture of UHP and phthalic anhydride in methylene chloride under an inert atmosphere at room temperature gives the corresponding benzyl ester of (C).

- The N-oxide (C) is treated with a sulfonyl chloride, preferably
- 5 *p*-toluenesulfonyl chloride to produce the corresponding sulfonate derivative and the reaction mixture is then treated with a source of ammonia, e.g. aqueous ammonium hydroxide or ammonia in methanol to give the 2-aminoquinoline compound (D). Alternatively the ammonia may be produced *in situ* in an organic solvent from an ammonium salt and an appropriate base. For example, where R¹ is benzyl, the
- 10 compound (C)-sulfonyl chloride reaction mixture is added very slowly under an inert atmosphere to a suspension of ammonium chloride in methylene chloride and triethylamine with adequate cooling to control the resulting exotherm and contain the temperature in about the 25 to 30 °C range to give compound (D) where R² is benzyl.

- The group L in compound (E) is -OH or a leaving group ("LG") such as a
- 15 chlorine atom or an N-imidazole group. The activated carboxylic acid (E), in which L is LG, may be readily prepared from the corresponding carboxylic acid using materials and methods that are well known in the art. For example, the acid chloride compound (E) where X is -C(R^a)- and R^a is an optional substituent on the phenyl may be prepared from the corresponding carboxylic acid by treatment with, for example, oxalyl chloride
- 20 or sulfonyl chloride. The corresponding compound (E) where L is an N-imidazole group may be prepared by the reaction of the corresponding free acid (E) with 1:1 carbonyldiimidazole. The carboxylic acids of (E) where X is -C(R^a)- are commercially available (e.g. 2-biphenylcarboxylic acid, 4-methyl-2-biphenylcarboxylic acid and 4-trifluoromethyl-2-biphenylcarboxylic acid) are known in the literature (e.g. European
- 25 patent No. EP 0 059 983) or may be readily prepared by one of average skill in the art using materials and methods that are well known in the art. For example, a general synthesis of acids (E) where X is -C(R^a)- involves Suzuki coupling between an arylboronic acid (e.g. 4-isopropylphenylboronic acid) and a halogenated benzoic acid ester derivative (e.g. ethyl-2-iodobenzoate), followed by hydrolysis of the ester function.
- 30 Conditions for the Suzuki coupling involve heating the boronic acid and halogenated

benzoic acid ester in the presence of a base (e.g. cesium carbonate, 2 equiv.) and a transition metal catalyst (e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0).

1 mol %) in a solvent such as 1,2-dimethoxyethane

Also, the acids corresponding to those of compound (E) except that the R⁸-bearing phenyl group is replaced with a (C₄-C₇)cycloalkyl group e.g. 2-cyclohexylbenzoic acid and 2-cyclopentylbenzoic acid may be prepared as described by Knochel et al (Tetrahedron 2000 56: 4197) whereby ethyl 2-iodobenzoate is coupled with the corresponding cycloalkylzinc iodide in the presence of a nickel catalyst (Ni(acac)₂) to give the 2-cycloalkylbenzoic acid ethyl ester which may then be converted to the corresponding acid by standard hydrolysis (e.g. aqueous LiOH/MeOH/THF).

The amide compound (E) where R¹⁰ is H is formed by coupling the carboxylic acid (E) with the amino compound (D). The coupling may be achieved using a number of amide-bond forming methods and reagents well established in the chemical literature. A preferred procedure involves combination of the acid of (E) with the amino compound (D) in the presence of excess 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide and excess 4-dimethylaminopyridine dissolved in methylene chloride. Another preferred method for coupling the acid of (E) with the amino compound (D) involves reaction between (D) and the acid chloride of (E). The reaction is carried out in the presence of a base (e.g. pyridine) using a solvent such as methylene chloride. Methods and reagents (e.g. oxalyl chloride) for preparing the acid chloride derived from E are well known to those of average skill in the art.

Alternatively, the coupling step and the step in which the activated carboxylic acid of (E) (L is a LG) is prepared from the acid of (E) (L is -OH) may in certain cases be conducted in the same pot. For example, addition as a solid of amine (D) where R²¹ is benzyl to the product mixture formed by the reaction of the free acid of (E) with 1,1'-carbonyldiimidazole in THF and heating the reaction mixture at reflux temperature gives compound (E) where R¹⁰ is H and R²¹ is benzyl.

The ester protecting group in compound (E) may be removed to give the carboxylic acid (E-a) or a salt thereof by saponification. For example, treatment of a mixture of compound (E) where R²¹ is benzyl in 2-propanol with an aqueous solution of potassium hydroxide and heating the reaction mixture at reflux temperature gives the

39
40

potassium salt of compound (E-a) where R¹⁰ is H. The benzyl ester of compound (E) may also be deprotected by hydrogenation using conventional hydrogenation procedures. Alternatively, in an example where the protecting group is a tert-butyl ester, it may be hydrolyzed with strong acid such as trifluoroacetic acid or a solution of hydrochloric acid.

Compounds of Formula (F) or (F-a) in which R¹⁰ is alkyl may be prepared by alkylating compound (E) or (E-a) under standard conditions. For example, compound (E-a) where R¹⁰ is methyl may be prepared by treating a solution of (E-a) (R¹⁰ is H) in toluene with dimethyl sulfate in the presence of potassium carbonate, potassium hydroxide and tetrabutyl ammonium sulfate as described in the Examples section for the preparation of the intermediate 2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid.

The coupling of intermediates (E-a) and (G) into the final compound (IA-2) may be conducted using conventional amidation procedures well known in the art such as, for example, those disclosed in PCT patent application publication No. WO 03/002533. In one method, a base such as diisopropylethylamine is added in the cold to a solution of compounds (E-a), (G), HOBT and a coupling agent such as EDC in an organic solvent such as methylene chloride to give the final product amide (IA-2). Alternatively, the potassium salt of compound (E-a) may be converted into a mixed anhydride, for example by treatment of the potassium salt in EtOAc and TEA in the cold with a solution of isopropyl chloroformate in toluene followed by allowing the reaction mixture to warm to room temperature. To this reaction mixture is added a solution of compound (G) in EtOAc in the cold (e.g., ~ 20 °C) to give compound (IA-2). On work-up it may be advantageous to crystallize the product from the reaction mixture (after solvent displacement into ethanol via azeotropic distillation of EtOAc and toluene with ethanol) in the presence of an amine base such as aqueous ammonium hydroxide to remove any residual compound (F-a) starting material.

Appropriately substituted intermediates (G) in which the carbon atom to which R⁶ is attached is chiral or racemic may be prepared by conventional procedures well known in the art (see, for example, WO 03/002533 supra and U.S. patent No. 6,369,075).

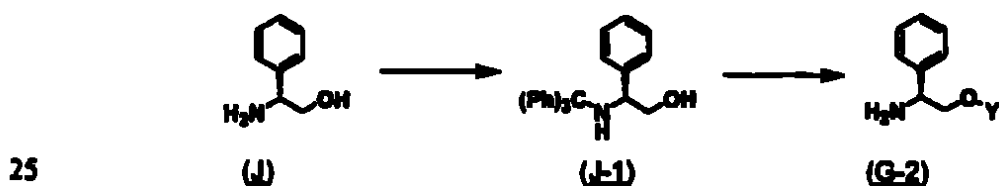
Compound (G) where R^6 is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$, n is 0, R^5 is H or $-\text{CH}_3$ and X^1 is $-\text{CH}_2-$ (compound (G-1)) may be conveniently prepared from commercially available Boc-phenylglycines by treatment with $\text{HN}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ and a coupling agent such as PyBroP in the presence of a base such as diisopropylethylamine followed by removal of the BOC protecting group as illustrated in the equation below for the conversion of (H) into (G-1). Other R^5 substituents may be introduced by reductive amination by treating (G-1) with an appropriate aldehyde or ketone and a reducing agent such as $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.



Compound (G) where R^6 is $-\text{CO}-\text{R}^{20}$ may be prepared by esterifying appropriately substituted (H) with R^{20}OH and removing the BOC protecting group.

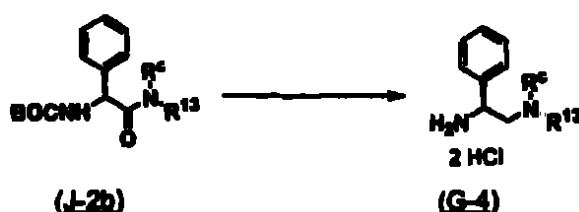
15 Compound (G) where R^6 is $-\text{CH}_2-\text{W}$ Y may be prepared as illustrated in the equations below for the compound in which W is $-\text{O}-$, n is 0, R^5 is H and X^1 is $-\text{CH}_2-$ (compound (G-2)). Compound (J), which is commercially available, is treated with triphenylmethyl chloride in the presence of triethylamine in an organic solvent such as dichloromethane to give the amine-protected compound (J-1), which is then treated with a Y-halide in the presence of a base (e.g. NaH) in an organic solvent (e.g. THF) to give after removal of the triphenylmethyl group by treatment with acid (e.g. 4 M HCl /dioxane), compound (G-2).

20



Compound (G) where R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^5)(R^{13})$ may be prepared as illustrated in the equation below for the compound in which n is 0 R^5 is H and X^1 is $-\text{CH}-$ (compound (G-4)). Compound (J-2b) may be prepared from compound (H) in a manner analogous to that described above for the preparation of compound (G-1) from (H). Compound (J-2b) is reduced by treatment with, for example, lithium aluminum hydride in THF to give, after removal of the BOC protecting group, the amine (G-4).

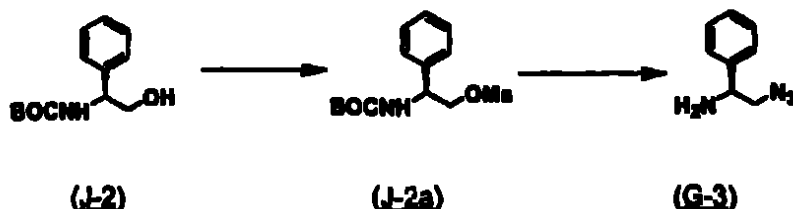
10



15

An alternative method for making certain of the compounds of Formula (I) in which R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^5)(R^{13})$ proceeds via the azide intermediate (G-3), which may be prepared as illustrated in the equations below. A solution of compound (J-2) and triethylamine in methylene chloride is treated with methanesulfonyl chloride in the cold to give the corresponding methanesulfonate ester (J-2a), which upon treatment with sodium azide in dimethyl sulfoxide affords the azide (G-3).

20

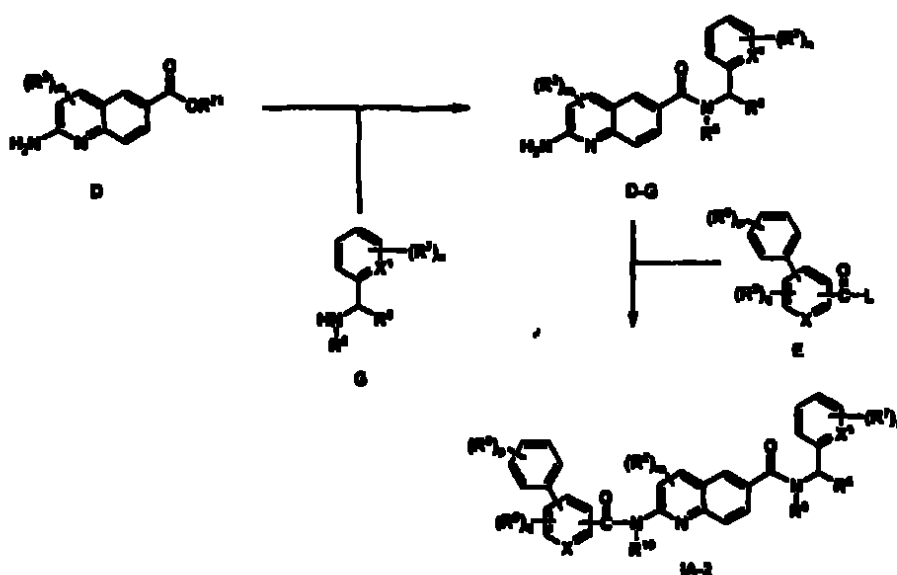


25

Compound (G-3) may be coupled with the appropriately substituted quinoline-8-carboxylic acid derivative (E-a) to give the corresponding amide adduct in which R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}_3$. Treatment with triphenyl phosphine then with sodium hydroxide (1 N solution) gives the corresponding $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ compound which may be suitably derivatized to

provide compounds of Formula (I) in which R^6 is $-\text{CH}_2\text{N}(R^5)(R^{12})$ (see, for example Examples 5 and 6 below).

Scheme 1b below illustrates an alternative method for preparing compounds of Formula (I) where $-\text{C}(R^3)(R^4)-$ is $-\text{C}(\text{O})-$ and R^1 is R^{1a} . As above the corresponding compounds where R^1 is R^{1b} may be similarly prepared by patterning compound (E) in the scheme below after R^{1b} instead of R^{1a} .



10

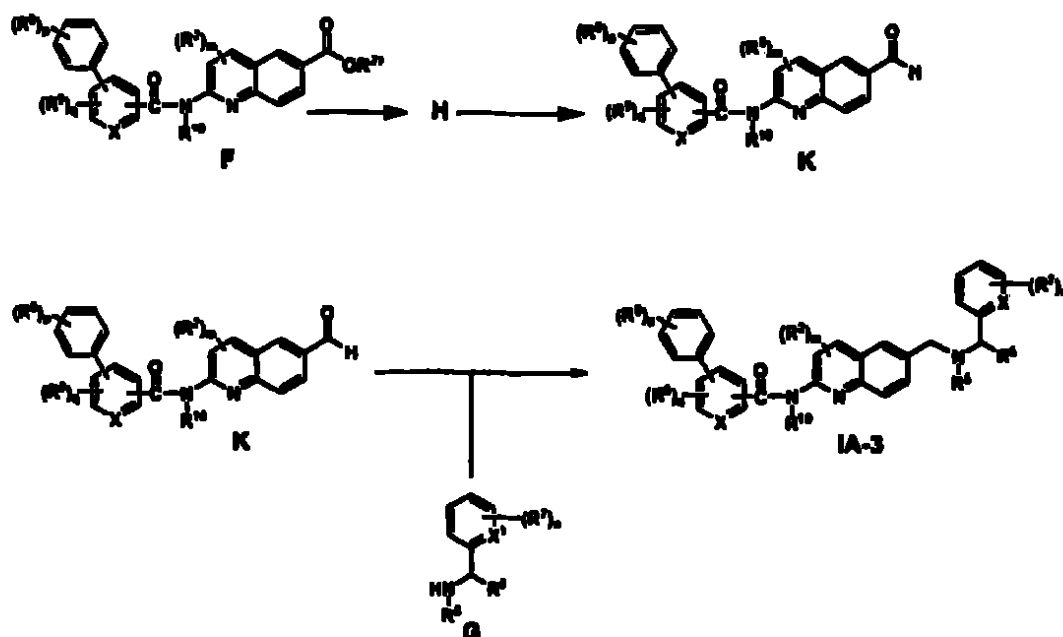
Scheme 1b

The compound (D) acid (R^{21} is H) or a salt of the acid (e.g. R^{21} is a cation such as K^{+}) may be coupled with compound (G), under conditions similar to those described above for the coupling of compound (E-a) with (G) in Scheme 1a, to give compound (D-G). Similarly compound (D-G) may be then coupled with compound (E) (L is $-\text{OH}$ or LG) under amidation conditions similar to those described above for the coupling of compound (D) with (E) in Scheme 1a, to give product (IA-2).

The compounds of Formula (I) where R^3 and R^4 are each H may be prepared as illustrated in Scheme 1 below

20

42



5

Scheme II

The ester functionality in compound (E) is reduced, for example with diisobutyl aluminum hydride in an organic solvent such as THF to give the corresponding alcohol (H), which is oxidized, for example with Dess Martin periodinane in CH₂Cl₂, to give the corresponding aldehyde (K). The aldehyde (K) was combined with intermediate (G) in the presence of a reducing agent such as sodium triacetoxy borohydride to give the compound of Formula (I) where R³ and R⁴ are each H. compound (1A-3) in Scheme II.

Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), recrystallization, and differential (i.e. liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds and intermediates of the invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The salts may be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed.

Representative pharmaceutically acceptable acid addition salts of the present compounds include hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, pamoate, palmitate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, hexafluorophosphate, naphthylate, glucoheptonate, lactobionate and laurylsulfonate salts and the like. A preferred salt of the compounds is the hydrochloride salt.

Certain of the compounds and intermediates of the invention are acidic in nature and are capable of forming salts with bases. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as ammonium, quaternary ammonium, and 1, 2 or 3 amine-derived cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium and triethylammonium and cations derived from methylamine, ethylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine and the like. See e.g. Berge et al. *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977). Sodium and potassium salts are preferred.

The present invention also includes prodrugs of the compounds of Formula (I). As used herein, the term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, In Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998, 19, 115; and in *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10.

For example where a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl (C₂-C₁)alkanoyloxymethyl 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms N (alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms 3-phthalidyl 4-crotonolactonyl gamma-butyrolacton-4-yl di-N N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₁)alkyl N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino- pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl

Similarly where a compound of the present invention contains an alcohol functional group a prodrug can be formed by replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl 1 methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl (C₁-C₈)alkoxycarbonyloxymethyl N-(C₁-C₈)alkoxycarbonylaminomethyl succinoyl (C₁-C₈)alkanoyl α-amino(C₁-C₄)alkanoyl arylacyl and α-aminoacyl or α-aminoacyl-α-aminoacyl where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂ P(O)(O(C₁-C₈)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate)

Where a compound of the present invention contains an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl- RO-carbonyl- NRR'-carbonyl- where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl benzyl or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl -C(OH)C(O)OY wherein Y is H (C₁-C₈)alkyl or benzyl -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₈)alkyl carboxy(C₁-C₈)alkyl amino(C₁-C₈)alkyl or mono-N- or di-N N-(C₁-C₈)alkylaminoalkyl -C(Y₂)Y₃ wherein Y is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N N-(C₁-C₈)alkylamino morpholino, piperidin-1 yl or pyrrolidin-1 yl

Many of the compounds of the present invention contain one or more asymmetric or chiral centers and such compounds therefore exist in different stereoisomeric forms (e.g. enantiomers and diastereoisomers). It is intended that all stereoisomeric forms of the intermediates and compounds of the present invention as well as mixtures thereof including racemic mixtures, which possess properties useful in the treatment of the conditions discussed herein or are intermediates useful in the preparation of compounds having such properties, form a part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric isomers and atropisomers. For example, if an intermediate or compound of the present invention contains a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures may be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers may be separated by use of a chiral HPLC column. They may also be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g. chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g. hydrolyzing) the individual diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and both solvated and unsolvated forms are included within the scope of the invention.

A number of the compounds of the present invention and intermediates therefor exhibit tautomerism and therefore may exist in different tautomeric forms under certain conditions. All such forms (e.g. all keto-enol and imine-enamine forms) are within the scope of the invention. The depiction of any particular tautomeric form in any of the structural formulas herein is not intended to be limiting with respect to that form, but is meant to be representative of the entire tautomeric set.

43
44

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds which are identical to the compounds of Formula (I) or intermediates therefor but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , ^{125}I , ^{125}I and ^{36}Cl respectively.

Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The compounds of the present invention inhibit MTP/Apo B secretion, and are therefore useful in treating or preventing any of the disease states or conditions in which Apo B serum cholesterol and/or triglyceride levels are elevated. Such disease states or conditions include obesity, atherosclerosis, pancreatitis, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, and diabetes. The present invention is also useful in treating or managing non-obese overweight conditions and normal weight conditions where weight control or management is desired in order to prevent an obese or overweight condition from developing, or to just maintain an optimum healthy weight. Also, the compounds of the present invention are useful in treating or preventing the diseases and conditions that are clinical sequelae of the diseases or conditions mentioned above. Additionally, the present compounds are useful in the treatment or prevention of any condition in which it is desirable to reduce food intake.

Therefore, the present invention provides methods of treatment or prevention of such disease states or conditions in an animal which comprises administering to the animal a compound of Formula (I), preferably a therapeutically effective amount thereof. A preferred subgroup of the disease states or conditions described hereinabove is atherosclerosis, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, and diabetes as well as non-obese overweight conditions.

The present compounds will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly the present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, as well as methods of treatment or prevention of disease states or conditions that are modulated by MTP or Apo-B secretion inhibitors in an animal which comprises administering to the animal such a pharmaceutical composition.

The compounds of Formula (I) and compositions containing them are also useful in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

The compounds of the present invention may be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.1 mg to about 3,000 mg per day. The dosage for a human is from about 1 mg to about 1,000 mg per day, preferably from about 1 mg to about 500 mg per day, more preferably from about 1 mg to about 250 mg per day, most preferably from about 1 mg to about 100 mg per day, generally from about 1 mg to about 50 mg per day. The specific dosage and dosage range that can be used depends on a number of factors, including the age and weight of the patient, the mode of administration, the severity of the condition or disease being treated, and the pharmacological activity of the compound being administered. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the disease states or conditions described herein. Therefore methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided by the present invention.

Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include other anti-obesity agents such as cannabinoid-1 (CB-1) antagonists (such as rimonabant), 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY (PYY) and PYY agonists (such as PYY₃₋₃₆ or analogs or derivatives thereof), MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine),

45

sympathomimetic agents, β_2 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT_{2c} receptor agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin (i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist),
5 neuropeptide-Y receptor antagonists (e.g. NPY Y5 receptor antagonists), thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron
10 Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related protein (AGRP) inhibitors, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists and the like.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents (e.g. LDL-cholesterol lowering agents, triglyceride lowering
15 agents) for the treatment of the disease/conditions described herein. For example, the present compounds may be used in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, an inhibitor of HMG-CoA reductase gene expression, a squalene synthetase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, a squalene cyclase inhibitor, a combined squalene epoxidase/cyclase inhibitor, a cholesterol synthesis
20 inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor such as Zetia™ (ezetimibe), a CETP inhibitor, a PPAR modulator or other cholesterol lowering agent such as a fibrate, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant. Other pharmaceutical agents useful in the practice of the combination aspect of the invention include bile acid reuptake inhibitors, ileal bile acid transporter inhibitors, ACC inhibitors,
25 antihypertensive agents (such as Norvasc®), diuretics, garlic extract preparations, bile acid sequestrants, antibiotics, antidiabetics, and anti-inflammatory agents such as aspirin or preferably an anti-inflammatory agent that inhibits cyclooxygenase-2 (Cox 2) to a greater extent than it inhibits cyclooxygenase-1 (Cox 1) such as celecoxib (U.S. patent No. 5,466,823), valdecoxib (U.S. patent No. 5,633,272), parecoxib (U.S. patent
30 No. 5,932,598), deracoxib (CAS RN 189590-41-4), rofecoxib ((CAS RN 182011-90-7), etoricoxib (CAS RN 202409-33-4) or lumiracoxib (CAS RN 220991-20-8).

Preferred antihypertensive agents useful in the present invention include calcium channel blockers such as Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Dilacor[®], DynaCirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vascor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®], Norvasc[®] and Plendil[®]; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as

5 Accupril[®], Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prinivil[®], Univasac[®], Vasotec[®] and Zestril[®].

Preferred HMG-CoA reductase inhibitors include lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin, more preferably atorvastatin, particularly atorvastatin hemicalcium.

10 The compounds of the present invention can also be administered in combination with naturally occurring substances that act to lower plasma cholesterol levels. These naturally occurring materials are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract, Hoodia plant extracts and niacin.

Diabetes (especially Type II), insulin resistance, impaired glucose tolerance, or

15 the like, and any of the diabetic complications such as neuropathy, nephropathy, retinopathy or cataracts may be treated by the administration of a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) in combination with one or more other agents that are useful in treating diabetes. Such agents include PPAR γ activators, insulin, glycogen phosphorylase inhibitors, glucosidase inhibitors, amylase inhibitors,

20 DPP-IV inhibitors, aldose reductase inhibitors (ARI) (e.g., zopolrestat), sorbitol dehydrogenase inhibitors (SDI), biguanides (e.g., metformin, phenformin or buformin), insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas and glinides), glitazones, non-glitazone PPAR β agonists, inhibitors of PDE5, inhibitors of GSK-3, glucagon antagonists, inhibitors of β -1,6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/analogues (AC 2993, also known as

25 exendin-4), insulin mimetics (Merck natural products), PKC- β inhibitors and AGE breakers.

The dosage of the additional pharmaceutical agent is generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency

30 of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of the additional pharmaceutical agent is in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg.

per kilogram body weight of the individual per day preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

According to the methods of treatment of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent (e.g., another anti-obesity agent) may be administered either separately or in a pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral.

When a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration may be sequential in time or simultaneous. Simultaneous administration of drug combinations is generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent may be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous. When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each may be by the same or by different methods.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topical (e.g., powder, ointment, cream, spray or lotion), buccal or nasal dosage form (e.g., spray, drops or inhalant).

The compounds of the invention or combinations can be administered alone but will generally be administered in an admixture with one or more suitable pharmaceutical excipients, adjuvants, diluents or carriers known in the art and selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. The compound of the invention or combination may be formulated to provide immediate-
5 delayed- modified- sustained- pulsed- or controlled-release dosage forms depending on the desired route of administration and the specificity of release profile commensurate with therapeutic needs.

The pharmaceutical composition comprises a compound of the invention or a
10 combination in an amount generally in the range of from about 1% to about 75%, 80%, 85%, 90% or even 95% (by weight) of the composition, usually in the range of about 1%, 2% or 3% to about 50%, 60% or 70%, more frequently in the range of about 1%, 2% or 3% to less than 50% such as about 25%, 30% or 35%.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount
15 of active compound are known to those skilled in this art. For examples, see Remington, The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20th ed, 2000.

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or
20 dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers or diluents (including solvents and vehicles) include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, triglycerides including vegetable oils such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. A preferred carrier is Miglyol[®] brand caprylic/capric acid ester with glycerine or propylene glycol (e.g., Miglyol[®] 812, Miglyol[®] 829, Miglyol[®] 840) available from Condea
25 Vista Co., Cranford, NJ. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions for parenteral injection may also contain excipients such as
30 preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, chews, lozenges, pills, powders, and multi-particulate preparations (granules). In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert excipient, diluent or carrier. Suitable excipients, diluents or carriers include materials such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or (a) one or more fillers or extenders (e.g., microcrystalline cellulose (available as AvicelTM from FMC Corp.), starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid, xylitol, sorbitol, dextrose, calcium hydrogen phosphate, dextrin, alpha-cyclodextrin, beta cyclodextrin, polyethylene glycol, medium chain fatty acids, titanium oxide, magnesium oxide, aluminum oxide and the like); (b) one or more binders (e.g., carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelatin, gum arabic, ethyl cellulose, polyvinyl alcohol, pullulan, pregelatinized starch, agar, tragacanth, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) one or more humectants (e.g., glycerol and the like); (d) one or more disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycolate (available as ExplotabTM from Edward Mendell Co.), cross-linked polyvinyl pyrrolidone, croscarmellose sodium A-type (available as Ac-d-solTM), polysacrilin potassium (an ion exchange resin) and the like); (e) one or more solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) one or more absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) one or more wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) one or more adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) one or more lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, polyoxyl stearate, cetyl alcohol, hydrogenated castor oil, sucrose esters of fatty acid, dimethylpolysiloxane, microcrystalline wax, yellow beeswax, white beeswax, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules may be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional

5 pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug may also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

For tablets, the active agent will typically comprise less than 50% (by weight) of the formulation, for example less than about 10% such as 5% or 2.5% by weight. The
10 predominant portion of the formulation comprises fillers, diluents, disintegrants, lubricants and optionally flavors. The composition of these excipients is well known in the art. Frequently the fillers/diluents will comprise mixtures of two or more of the following components: microcrystalline cellulose, mannitol, lactose (all types), starch, and di-calcium phosphate. The filler/diluent mixtures typically comprise less than 98% of
15 the formulation and preferably less than 95%, for example 93.5%. Preferred disintegrants include Ac-di-sol™, Explotab™, starch and sodium lauryl sulphate. When present a disintegrant will usually comprise less than 10% of the formulation or less than 5%, for example about 3%. A preferred lubricant is magnesium stearate. When present a lubricant will usually comprise less than 5% of the formulation or less than 3%, for
20 example about 1%.

Tablets may be manufactured by standard tableting processes, for example direct compression or a wet, dry or melt granulation, melt congealing process and extrusion. The tablet cores may be mono or multi-layer(s) and can be coated with appropriate overcoats known in the art.

25 Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol,
30 dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil,

castor oil, sesame seed oil and the like), Migyol[®] (available from CONDEA Vista Co. Cranford, NJ), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances and the like.

Besides such inert diluents, the composition may also include excipients, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring and perfuming agents.

Oral liquid forms of the compounds of the invention or combinations include solutions, wherein the active compound is fully dissolved. Examples of solvents include all pharmaceutically precedented solvents suitable for oral administration, particularly those in which the compounds of the invention show good solubility, e.g., polyethylene glycol, polypropylene glycol, edible oils and glyceryl- and glyceride-based systems. Glyceryl- and glyceride-based systems may include, for example, the following branded products (and corresponding generic products): Captex[™] 355 EP (glyceryl tricaprylate/caprate from Abitec, Columbus, OH), Crodamol[™] GTC/C (medium chain triglyceride from Croda, Cowick Hall, UK) or Labrafac[™] CC (medium chain triglycerides, from Gattefosse), Captex[™] 500P (glyceryl triacetate, i.e., triacetin, from Abitec), Capmul[™] MCM (medium chain mono- and diglycerides from Abitec), Migyol[™] 812 (caprylic/capric triglyceride from Condea, Cranford, NJ), Migyol[™] 829 (caprylic/capric/succinic triglyceride from Condea), Migyol[™] 840 (propylene glycol dicaprylate/dicaprate from Condea), Labrafil[™] M1944CS (oleoyl macrogol-6 glycerides from Gattefosse), Pecal[™] (glyceryl monooleate from Gattefosse) and Malsine[™] 35-1 (glyceryl monooleate from Gattefosse). Of particular interest are the medium chain (about C₈ to C₁₀) triglyceride oils. These solvents frequently make up the predominant portion of the composition, i.e., greater than about 50%, usually greater than about 80%, for example about 95% or 99%. Adjuvants and additives may also be included with the solvents principally as taste-mask agents, palatability and flavoring agents, antioxidants, stabilizers, texture and viscosity modifiers and solubilizers.

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise carriers such as suspending agents, e.g., ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters.

microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or
5 a combination with suitable non-irritating excipients or carriers, such as cocoa butter, polyethylene glycol, or a suppository wax, which are solid at ordinary room temperature, but liquid at body temperature, and therefore melt in the rectum or vaginal cavity, thereby releasing the active component(s).

Dosage forms for topical administration of the compounds of the present
10 invention or combinations include ointments, creams, lotions, powders, and sprays. The drugs are admixed with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required.

Many of the present compounds are poorly soluble in water, e.g., less than about 1 µg/mL. Therefore, liquid compositions in solubilizing, non-aqueous solvents such as
15 the medium chain triglyceride oils discussed above are a preferred dosage form for these compounds.

Solid amorphous dispersions, including dispersions formed by a spray-drying process, are also a preferred dosage form for the poorly soluble compounds of the invention. By "solid amorphous dispersion" is meant a solid material in which at least a
20 portion of the poorly soluble compound is in the amorphous form and dispersed in a water-soluble polymer. By "amorphous" is meant that the poorly soluble compound is not crystalline. By "crystalline" is meant that the compound exhibits long-range order in three dimensions of at least 100 repeat units in each dimension. Thus, the term amorphous is intended to include not only material which has essentially no order, but
25 also material which may have some small degree of order, but the order is in less than three dimensions and/or is only over short distances. Amorphous material may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD), crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC).

30 Preferably, at least a major portion (i.e., at least about 60 wt%) of the poorly soluble compound in the solid amorphous dispersion is amorphous. The compound can

exist within the solid amorphous dispersion in relatively pure amorphous domains or regions, as a solid solution of the compound homogeneously distributed throughout the polymer or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. Preferably the solid amorphous dispersion is substantially homogeneous so that
5 the amorphous compound is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer. As used herein, "substantially homogeneous" means that the fraction of the compound that is present in relatively pure amorphous domains or regions within the solid amorphous dispersion is relatively small, on the order of less than 20 wt%, and preferably less than 10 wt% of the total amount of drug.

10 Water-soluble polymers suitable for use in the solid amorphous dispersions should be inert, in the sense that they do not chemically react with the poorly soluble compound in an adverse manner, are pharmaceutically acceptable, and have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g., 1-8). The polymer can be neutral or ionizable, and should have an aqueous-solubility of at least
15 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8.

Water-soluble polymers suitable for use with the present invention may be cellulosic or non-cellulosic. The polymers may be neutral or ionizable in aqueous solution. Of these, ionizable and cellulosic polymers are preferred, with ionizable cellulosic polymers being more preferred.

20 Exemplary water-soluble polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), carboxy methyl ethyl cellulose (CMEC), cellulose acetate phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), block copolymers of ethylene
25 oxide and propylene oxide (PEO/PPO, also known as poloxamers), and mixtures thereof. Especially preferred polymers include HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxamers, and mixtures thereof. Most preferred is HPMCAS. See European Patent Application Publication No. 0 901 786 A2, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

30 The solid amorphous dispersions may be prepared according to any process for forming solid amorphous dispersions that results in at least a major portion (at least

60%) of the poorly soluble compound being in the amorphous state. Such processes include mechanical, thermal and solvent processes. Exemplary mechanical processes include milling and extrusion, melt processes including high temperature fusion, solvent-modified fusion and melt-congeal processes, and solvent processes including non-solvent precipitation, spray coating and spray drying. See, for example, the following U.S. Patents, the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference: Nos. 5,456,923 and 5,939,099, which describe forming dispersions by extrusion processes; Nos. 5,340,591 and 4,673,564, which describe forming dispersions by milling processes; and Nos. 5,707,648 and 4,894,235, which describe forming dispersions by melt congeal processes. In a preferred process, the solid amorphous dispersion is formed by spray drying, as disclosed in European Patent Application Publication No. 0,901,785 A2. In this process, the compound and polymer are dissolved in a solvent, such as acetone or methanol, and the solvent is then rapidly removed from the solution by spray drying to form the solid amorphous dispersion. The solid amorphous dispersions may be prepared to contain up to about 99 wt% of the compound, e.g., 1 wt%, 5 wt%, 10 wt%, 25 wt%, 50 wt%, 75 wt%, 95 wt%, or 98 wt% as desired.

The solid dispersion may be used as the dosage form itself or it may serve as a manufacturing-use-product (MUP) in the preparation of other dosage forms such as capsules, tablets, solutions or suspensions. An example of an aqueous suspension is an aqueous suspension of a 1:1 (w/w) compound/HPMCAS-HF spray-dried dispersion containing 2.5 mg/mL of compound in 2% polysorbate-80. Solid dispersions for use in a tablet or capsule will generally be mixed with other excipients or adjuvants typically found in such dosage forms. For example, an exemplary filler for capsules contains a 2:1 (w/w) compound/HPMCAS-MF spray-dried dispersion (60%), lactose (fast flow) (15%), microcrystalline cellulose (e.g., Avicel[®]-102) (15.8%), sodium starch (7%), sodium lauryl sulfate (2%) and magnesium stearate (1%).

The HPMCAS polymers are available in low, medium and high grades as Aqoat[®]-LF, Aqoat[®]-MF and Aqoat[®]-HF respectively from Shin-Etsu Chemical Co., LTD Tokyo, Japan. The higher MF and HF grades are generally preferred.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc. useful for non-human animals. The administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents can be effected orally or non-orally.

5 An amount of a compound of the present invention or combination of a compound of the present invention with another anti-obesity agent is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, e.g., between about 0.01 and about 300 mg/kg or between about 0.01 and about 100 mg/kg or
10 between about 0.01 and about 50 mg/kg of body weight, or between about 0.01 and about 25 mg/kg, or about 0.01 and about 10 mg/kg or about 0.01 and about 5 mg/kg.

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the compound is ingested with the daily water supply. The compound can be directly metered into drinking water
15 preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water-soluble salt).

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound in an
20 excipient, diluent or carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable excipients, diluents or carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective excipient,
25 diluent or carrier is the respective animal feed itself, that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the
30 like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of compound in the concentrate are capable of wide

variation since the amount of the compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound

5 High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals as described above to produce concentrated supplements, which are suitable for direct feeding to animals. In such instances the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced finished feed containing a therapeutically effective level of a compound of the present invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender to ensure homogeneity

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the compound across the top of the dressed feed.

15 Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a compound of the present invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about 10^{-3} to about 500 ppm of the compound in the feed or water

20 The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally contain from about 1 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed.

The preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

25 For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio is sought.

30 Paste Formulations may be prepared by dispersing the drug in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

5 Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention, pharmaceutical composition or combination may be prepared by admixing a compound of the present invention or combination with a diluent such as carbowax, camuba wax, and the like and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate may be added to improve the pelleting process.

10 It is, of course recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body.

15 The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals the instant invention provides the means by which this may be accomplished. For poultry, beef and swine breeders, utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

20 Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Examples

25 Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ) and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England) or may be prepared using methods known to those of average skill in the art from readily available materials.

General Experimental Procedures

30 NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz ¹H, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an

Internal reference The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet; 2s, two singlets. In some cases only representative ¹H NMR peaks are given.

Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APCI) scan modes. A Waters APCI/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments.

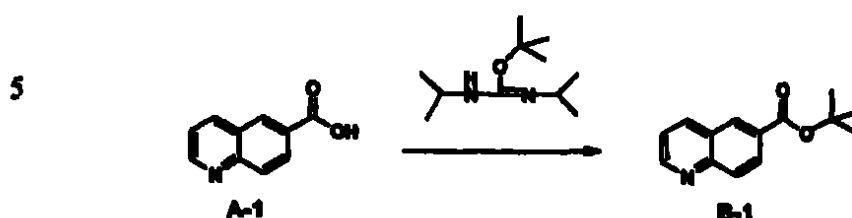
Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system and HP 1100 DAD was used to carry out the experiments.

Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for ³⁵Cl/³⁷Cl-containing ions and 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-containing ions) and only the lower mass ion is given. MS peaks are reported for all examples.

Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows: [α]_D^{temp}, concentration (c = g/100 mL), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μm J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 60 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Biotage™ columns (ISC Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research).

In the discussion which follows, certain common abbreviations and acronyms have been employed which include: h (hour(s)), PyBroP (bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate), BOC (tert-butoxycarbonyl), DMSO (dimethyl sulfoxide), EtOAc (ethyl acetate), HOBT (1-hydroxybenzotriazole), EDC (1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride), LAH (lithium aluminum hydride), Dess-Martin Periodinane (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one), DIBAL (diisobutylaluminum hydride) and THF (tetrahydrofuran).

Preparation of Key Intermediates**Preparation of Intermediate Quinoline-8-carboxylic acid tert-butyl ester**

- 10 To a solution of 2 tert-butyl-1,3-diisopropylisourea prepared in accordance with the method described in Mathias, L. J. *Synthesis* 1979 661 (115 g 575 mM 5 equiv) in CH_2Cl_2 (200 mL) at 0 °C A-1 was added in one portion (19.9g 115 mM 1 equiv). The ice-bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at that temperature overnight (16 h). The mixture was cooled to 0 °C and a
- 15 precipitate that formed was removed by filtration. The filtrate was washed with 10% aqueous citric acid and aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to give B-1 as an oil. The oil was purified by filtration through a plug of silica gel, eluting with 20% ethyl acetate in hexanes.
- ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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 ($m+1$).
- 20

Preparation of Intermediate 1-Oxy-quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester

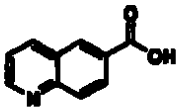
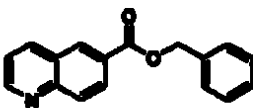
- 5 To a solution of quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester (B-1, 22.0 g, 95.85 mM, 1 equiv) and urea- H_2O_2 complex (18.0 g, 191.3 mM, 2 equiv) in THF at 0 °C was added trifluoroacetic anhydride (27.1 mL, 191.3 mM, 2 equiv) dropwise over 20 minutes. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with 1 M sodium thiosulfate (100 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A
- 10 solution of 0.5 N HCl (200 mL) was added and the mixture was extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined CH_2Cl_2 fractions were washed with aqueous bicarbonate and water, dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give a solid material. The solid was slurried in 90 mL EtOAc/hexanes (1:2) solution and stirred for 15 minutes. The product C-1 was collected by filtration and the mother liquor was concentrated. This procedure
- 15 was repeated twice with the mother liquor, decreasing the volume of solvent by 0.5 each time. Total yield 23.61 g. The product was used without further purification.
- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 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, 1H), 1.62 (s, 9H).

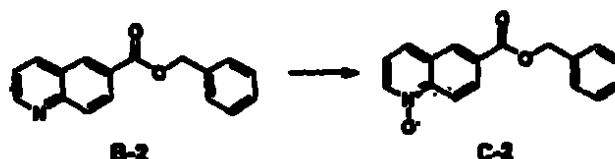
20 Preparation of Intermediate 2-Amino-quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester

- 25 To a solution of 1-oxo-6-(tert-butoxycarbonyl)quinoline (C-1, 12.3 g, 50 mM, 1 equiv) in chloroform (120 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (12.4 g, 65 mM, 1.3 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then cooled to 0 °C. Aqueous 10% NH_4OH (120 mL) was added in one portion and the

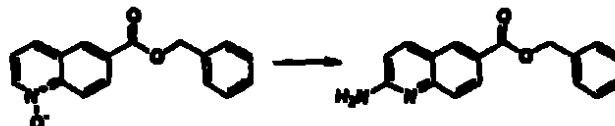
mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and then allowed to warm to room
 temperature and stirred 3.5 h. The mixture was poured into a separatory funnel and
 the layers were separated. The aqueous fraction was extracted twice with chloroform.
 The combined chloroform fractions were washed with water, dried (MgSO₄), filtered and
 5 concentrated to give a solid material. The solid was slurried in ethyl acetate (40 mL)
 and the product was collected by filtration to give 8.5 g of compound D-1. The mother
 liquor was concentrated by half and an additional crop of 2.25 g of product was
 collected. Total yield 10.75 g.
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.30 (d, 1.67 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 1.67 Hz, 1H),
 10 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).

Preparation of intermediate quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester

15 To a solution of 
 of  (B-2)
 quinoline-6-carboxylic acid (2.0 g, 11.6 mmol) in EtOAc (30 mL) was added
 20 carbonyldiimidazole (2.15 g, 13.3 mmol). The resulting mixture was stirred at room
 temperature for 2 h at which time all solids had dissolved. Benzyl alcohol (1.4 mL) was
 added and the reaction was stirred overnight. The mixture was then extracted
 successively with aqueous 1 N HCl (25 mL), aqueous NaHCO₃, and brine. Evaporation
 of the solvent gave a solid, which was triturated with cold 1:1 EtOAc/hexane to afford
 25 the title compound as a solid (1.9 g, 62%). ¹H NMR (selected signals, CD₃OD) δ = 9.00
 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 5.43 (s, 2H).

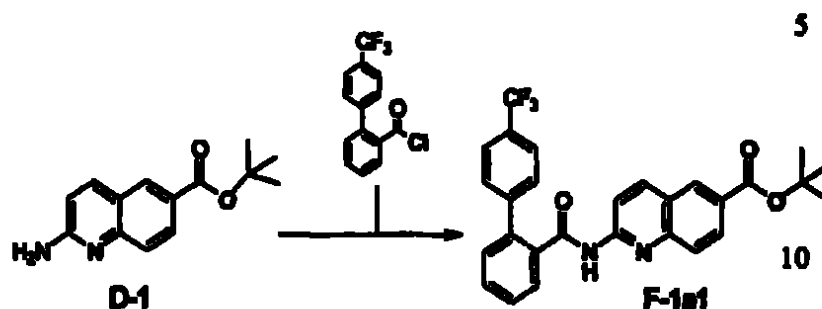
Preparation of intermediate 1-oxy-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester

To a solution of quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (5 g, 18.9 mmol) and urea- H_2O_2 complex (3.0 g, 32 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) was added phthalic anhydride (4 g, 26.7 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with 1 M sodium thiosulfate (25 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 0.5 N HCl (50 mL) was added. The organic layer was separated and washed with aq. NaHCO_3 and brine. Combined aqueous layers were extracted with EtOAc. Combined organic layers were concentrated to give a solid, which was triturated with cold 1:1 EtOAc/hexane to provide the title compound (4.8 g, 91%). ^1H NMR (selected signals, CDCl_3) δ = 8.79 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 5.43 (s, 2 H).

15 Preparation of intermediate 2-Amino-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester

To a solution of 1-oxy-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (10 g, 35.8 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added *p*-toluenesulfonyl chloride (10 g, 53.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. In a separate second flask, triethylamine (25 mL, 178 mmol) was added to a suspension of NH_4Cl (9.7 g, 178 mmol) in CH_2Cl_2 . This mixture was stirred for 30 minutes and then added slowly to the first reaction mixture. Stirring was continued at room temperature for 1 h and then the reaction was cooled to 5°C . A solid was collected by filtration. This was slurried with water (100 mL) at room temperature. The title compound (4.8 g, 48%) was collected by filtration, washing with cold methanol. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.32 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.47-7.32 (series of m, 6 H), 6.88 (s, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 5.34 (s, 2 H).

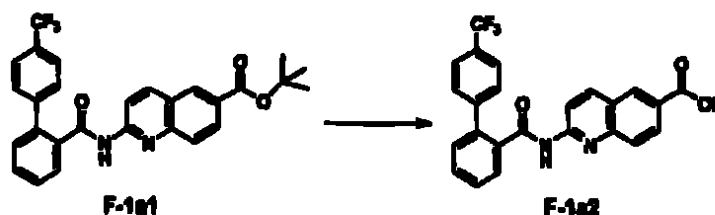
Preparation of Intermediate 2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 2-amino-quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester (D-1 4.68 g 19.15 mM, 1.02 equiv) and pyridine (4.85 mL 57.45 mM, 3 equiv) in CH_2Cl_2 (150 mL) was added dropwise a solution of the acid chloride (5.0 g 18.78 mM, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h, transferred to a separatory funnel and washed with 1N HCl and water. The CH_2Cl_2 fraction was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography using 4:1 hexanes/ethyl acetate.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (d, J = 1.7 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, 6H), 1.61 (s, 9H). MS 493 ($M+1$).

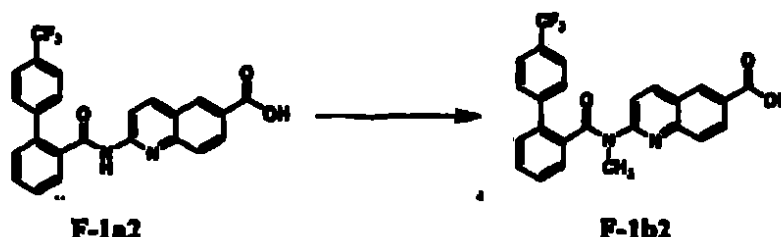
Preparation of Intermediate 2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid



Intermediate 2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid tert-butyl ester (F-1a1, 9.0 g) was dissolved in 50 mL 4N HCl in dioxane and stirred at room temperature overnight. The solution was concentrated to provide compound F-1a2. The compound was used without further purification.

5 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ = 11.49 (s, 1H), 8.56 (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 483 (M + 1)

10 Preparation of Intermediate 2-Methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino-quinoline-6-carboxylic acid



15

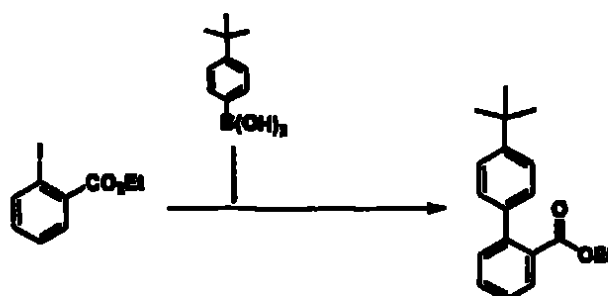
To a solution of 2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (F-1a2, 200 mg, 0.46 mM) in toluene (3.0 mL) was added Bu₄NHSO₄ (15.6 mg, 0.046 mM) and freshly powdered K₂CO₃ (127 mg, 0.92 mM) and KOH (128 mg, 2.28 mM). The resulting suspension was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was heated to 70 °C and (CH₃)₂SO₄ (95 µL, 1.01 mM) was added dropwise. The mixture was stirred at 70 °C for 2 h. LC/MS analysis revealed the residue to be a mixture of the acid F-1b2 and the corresponding methyl ester. After cooling to room temperature the mixture was concentrated and the residue was taken up in 5 mL of THF/methanol/H₂O (3:1:1) and the resulting mixture was stirred until the methyl ester had been completely consumed (2 h). The mixture was diluted with H₂O (5 mL) and the pH was adjusted to 2.0 with 1 N HCl. The mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined EtOAc fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide F-1b2 (180 mg) as a colorless solid.

20

25

54
55

Preparation of Intermediate 4-tert-Butylbiphenyl-2-carboxylic acid ethyl ester

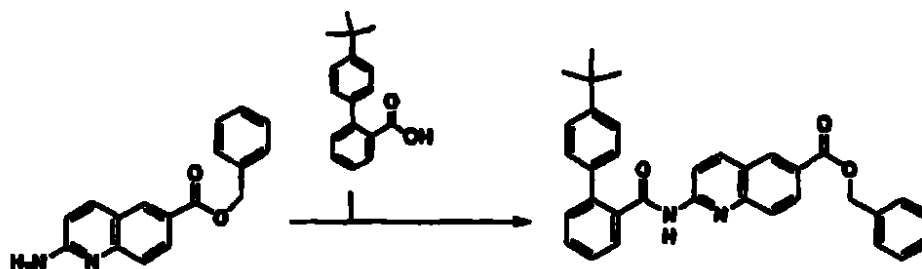


- 5 To a mixture of ethyl 2-iodobenzoate (32.3 g, 117 mmol), 4-tert-butylboronic acid (25 g, 140.4 mmol), cesium carbonate (91.22 g, 280 mmol) in dimethoxyethane (300 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (1.0 g). The reaction mixture was heated to reflux for ~90 h, then cooled and taken up in water. The mixture was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with
- 10 brine, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford the crude title compound as a brown oil (33 g). This was used directly in the next step without purification. ^1H NMR (selected signals, CDCl_3): 8.18 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 4.08 (q, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 0.94 (t, 3 H).

Preparation of Intermediate 4-tert-Butylbiphenyl-2-carboxylic acid

- 5 Crude 4-tert-butylbiphenyl-2-carboxylic acid ethyl ester (33 g, ~117 mmol) was taken up in a mixture of THF (100 mL), methanol (50 mL) and water (40 mL). Lithium hydroxide monohydrate (7.36 g, 176 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 days. The mixture was extracted three times with diethyl ether. The aqueous phase was then acidified using aq. 6N HCl and
- 10 extracted three times with EtOAc. The combined EtOAc layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The solid residue was triturated with hexane to afford the title compound as a white solid (18.7 g, 63%). ^1H NMR (selected signals, $\text{DMSO}-d_6$): 7.66 (dd, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 1.29 (s, 9 H).

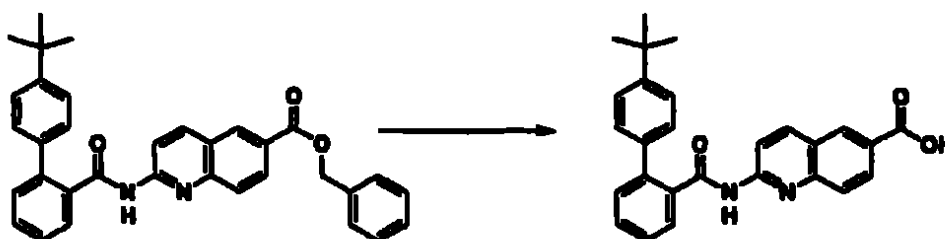
- 15 **Preparation of Intermediate 2-((4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester**



- 20 To solution of 2-aminoquinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (25 g, 100 mmol) and 4-tert-butylbiphenyl-2-carboxylic acid (19.5 g, 70 mmol) in CH_2Cl_2 (500 mL) was added 4-dimethylaminopyridine (9.77 g, 80 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (19.2 g, 100 mmol). The reaction mixture was stirred at

room temperature for 18 h and then diluted with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The aqueous phase was separated and extracted with CH_2Cl_2 . Combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The title compound (28.6 g, 79%) was isolated by column chromatography eluting with a gradient of 5% to 30% EtOAc in hexane.

Preparation of Intermediate 2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid



10

Lithium hydroxide monohydrate (3.5 g, 83.4 mmol) was added to a solution of 2-[(4-tert-butylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (28.6 g, 55.6 mmol) dissolved in methanol (220 mL), THF (110 mL) and water (83 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under vacuum. The residue was taken up in water and acidified using aqueous 6M HCl. The title compound (20.0 g, 85%) was collected by filtration, washing with Et_2O and drying.

15

The following intermediates were prepared from 2-aminoquinoline-6-carboxylic acid benzyl ester in a similar manner to the preparation of the intermediate 2-[(4-tert-butylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester.

20

2-[(4-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-methylbiphenyl-2-carboxylic acid)

2-[(4-ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-ethylbiphenyl-2-carboxylic acid)

25

2-[(4-propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-propylbiphenyl-2-carboxylic acid)

- 2-[(4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-isopropylbiphenyl-2-carboxylic acid)
- 5 2-[(4-methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-methoxybiphenyl-2-carboxylic acid)
- 2 [(4-ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-ethoxybiphenyl-2-carboxylic acid)
- 10 2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-isopropoxybiphenyl-2-carboxylic acid)
- 2-[(4-tert-butoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-tert-butoxybiphenyl-2-carboxylic acid)
- 15 2-[(4-methylthiobiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-methylthiobiphenyl-2-carboxylic acid)
- 20 2-[(6,4-dimethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 6,4-dimethylbiphenyl-2-carboxylic acid)
- 2-[(4-isopropyl-6-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-isopropyl-6-methylbiphenyl-2-carboxylic acid)
- 25 2-[(4-tert-butyl-6-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 4-tert-butyl-6-methylbiphenyl-2-carboxylic acid)
- 2-[(6-methyl-4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (by coupling with 6-methyl-4-trifluoromethylbiphenyl-2-carboxylic acid)
- 30

2-[(6,4-dimethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester
(by coupling with 6,4-dimethoxybiphenyl-2-carboxylic acid)

2-[(6-methoxy-4-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid benzyl
5 ester (by coupling with 6-methoxy-4-methylbiphenyl-2-carboxylic acid)

2-[(4-tert-butyl-6-methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
benzyl ester (by coupling with 4-tert-butyl-6-methoxybiphenyl-2-carboxylic acid)

10 The following intermediates were prepared from the corresponding benzyl esters
in a manner similar to the preparation of the Intermediate 2 [(4-tert-butylbiphenyl-2-
carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid

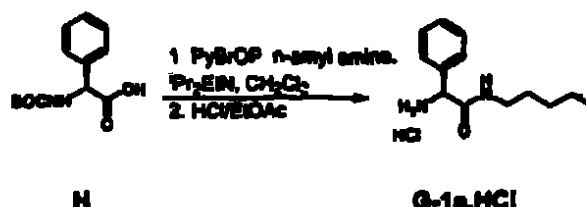
2-[(4-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
15 2-[(4-ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
20 2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-tert-butoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-methylthiobiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(6,4-dimethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-isopropyl-6-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
25 2-[(4-tert-butyl-6-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(6-methyl-4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(6,4-dimethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(6-methoxy-4-methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid
2-[(4-tert-butyl-6-methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid

30

Example 1

(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid
(pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide.

5 (a) Preparation of Intermediate (S)- 2-Amino-N-pentyl-2-phenyl-acetamide hydrochloride



10

PyBrOP (2.2 g, 4.78 mM), and N-Boc-phenylglycine (H) (1.2 g, 4.78 mM) were taken up in CH_2Cl_2 (25 mL) and cooled to 0°C . N-Amylamine was added and the resulting mixture was treated with diisopropylethylamine (2.5 mL, 14.3 mM). The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at this temperature for 2 h. The mixture was diluted with EtOAc and washed with 1N HCl, water and brine. The organic fraction was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The product was purified by column chromatography eluting with 1:1 EtOAc/hexanes to give 1.19 g of (S)- 2-amino-N-pentyl-2-phenyl-acetamide hydrochloride.

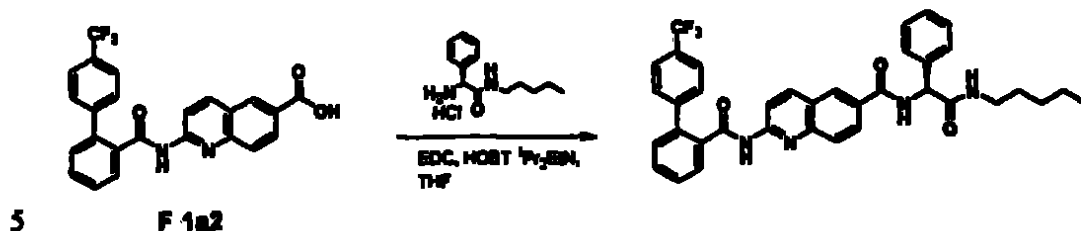
20

The product above was taken up in 5 volumes of 4N HCl in dioxane and stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was concentrated to a foam and dried under high vacuum overnight.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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).

25

(b) Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide.



2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (F 1a2, 1.2 g, 2.53 mM), EDC (0.79 g, 6.34 mM), HOBT (0.86 g, 6.34 mM) and (S)-2-amino-N-pentyl-2-phenylacetamide hydrochloride (0.78 g, 3.05 mM) were combined and dissolved in THF (12.5 mL). The mixture was treated with diisopropylethylamine (2.20 mL, 13 mM) and stirred at room temperature for 16 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with water. The CH₂Cl₂ fraction was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The product was purified by flash chromatography eluting with 30% acetone in hexanes to give 1.36 g of (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide as an amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (overlapping m, 12H), 5.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.25 (dt, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 1.44–0.9m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H), ESMS 639 (m+1).

(c) Preparation of Crystalline Form A of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

25 (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide (100 mg), prepared as described in Example 1(b), was dissolved with heating in a 7:1 mixture of ethanol/water (20 mL). The mixture

was allowed to cool to room temperature and stirred at this temperature for 48 h. The solid was collected by filtration. Yield 86 mg.

Analysis of form A by fusion microscopy revealed a melting event at an onset temperature of 179 °C

5

(d) Preparation of Crystalline Form B of (S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide (100 mg), prepared as described in Example 1(b), was dissolved with heating in a 1:1 mixture of ethyl acetate and hexanes (10 mL). The mixture was allowed to cool to room temperature and stirred at this temperature for 48 h. The solid was collected by filtration. Yield 78 mg.

10

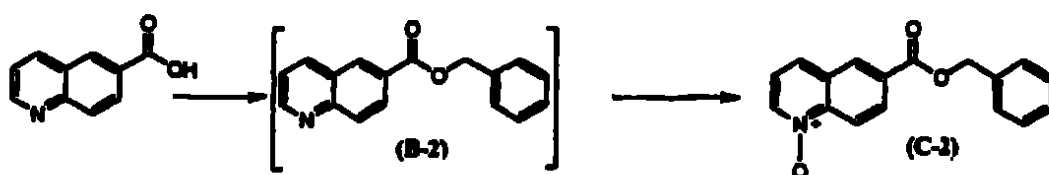
Analysis of form B by fusion microscopy revealed a melting event at an onset temperature of 187°C

15

Alternative preparation of (S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide

(a) Preparation of Intermediate 1-Oxy-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester

20



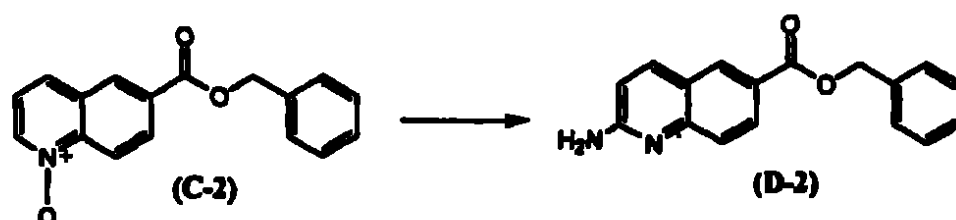
25

1,1'-Carbonyldiimidazole (51.56 g, 0.318 moles) was added to a slurry of 6-quinolinecarboxylic acid (50 g, 0.289 moles) in 2-methyltetrahydrofuran (500 mL). The reaction mixture was then heated to 40°C to 45°C and held at that temperature for two to six

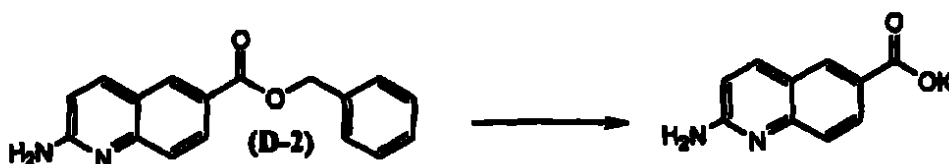
hours. The reaction mixture was then cooled to 20°C to 25°C and benzyl alcohol (34.39 g, 0.318 moles) was added. The reaction mixture was then stirred for 10 to 18 hours at 20°C to 25°C then washed successively with 2 N HCl (300 mL), an aqueous solution of NaHCO₃ (300 mL) and an aqueous solution of NaCl (350 mL). A 95 % yield (72.23 g, 0.274 moles) of the resulting benzyl ester product (B-2) was assumed for the reaction solution. The 2-methyltetrahydrofuran was then displaced under vacuum with 1,2-dichloroethane to final a reaction volume of 725 mL. To the reaction mixture was then added 2-methyltetrahydrofuran (1,100 mL), phthalic anhydride (106.76 g, 0.714 moles) and urea hydrogen peroxide complex (44.16 g, 0.469 moles). The resulting slurry was then stirred for 24 to 36 hours at 20°C to 25°C. To the reaction mixture was then added aqueous sodium thiosulfate (900 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (360 mL), and the whole was then stirred for 1 hour at 20°C to 25°C. An aqueous solution of 2N HCl was added, the reaction mixture was stirred and organic and aqueous layers were separated. The organic layer was then washed two times with an aqueous solution of NaHCO₃ (1,825 mL, 725 mL) and once with an aqueous solution of NaCl (365 mL). The organic product layer was then vacuum concentrated, and the reaction solvents were exchanged for ethyl acetate to a final volume of 260 mL. To the resulting reaction slurry was added hexanes (450 mL) and the reaction mixture was cooled to 0°C to 5°C and stirred for 3 to 8 hours. The product (C-2) was collected by filtration (73.15 g, 95% yield).

Intermediate (B-2): ¹H NMR (selected signals, DMSO-d₆) δ = 9.00 (dd, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.23 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 5.41 (s, 2 H)

Product (C-2): ¹H NMR (selected signals, DMSO-d₆) δ = 8.79 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.61 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 5.42 (s, 2 H)

(b) Preparation of Intermediate 2-Amino-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester

- 5 To a solution of 1-oxo-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (114.29 g, 0.409 moles) in 1,2-dichloroethane (1,368 mL) was added p-toluenesulfonyl chloride (109.24 g, 0.573 moles). The reaction mixture was stirred for one to four hours at 20°C to 25°C. In a separate reactor triethylamine (135.04 g, 1.334 moles) was added to a slurry of ammonium chloride (65.83 g, 1.227 moles) in 1,2-dichloroethane (342 mL). The
- 10 ammonium chloride slurry was then cooled to -5°C to -10°C. The p-toluenesulfonyl chloride solution was then added over three to four hours to the ammonium chloride slurry which was maintained at -10°C to -5°C. The reaction mixture was stirred for 8 to 16 hours at -10°C to -5°C, and product obtained by filtration. The product was then slurried in water (1,150 mL) for 8 to 16 hours at 20°C to 25°C and isolated by filtration
- 15 (62.33 g, 56% yield).
- ¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 8.32 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.48-7.32 (series of m, 6 H), 6.87 (s, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 5.34 (s, 2 H)

(c) Preparation of Intermediate 2-Amino-quinoline-6-carboxylic acid potassium salt

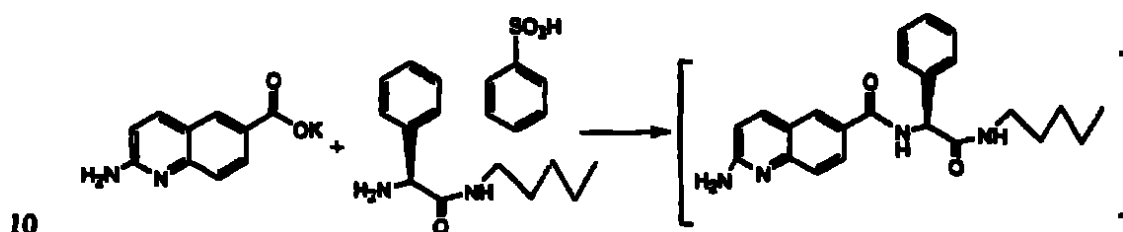
- A mixture of 2-amino-quinoline-6-carboxylic acid benzyl ester (15.63 g, 0.0562 moles),
- 25 2-propanol (235 mL), water (15.6 mL) and potassium hydroxide (6.3 g, 0.112 moles)

59
60

was heated to reflux 80°C to 85°C for 2 to 4 hours. The reaction mixture was then cooled to 20°C to 25°C, vacuum concentrated (volume of 160 mL) and granulated at 20°C to 25°C for 8 to 16 hours. The product was isolated by filtration (12.08 g, 0.0534 moles, 95% yield).

- 5 ¹H NMR (selected signals, D₂O) δ = 7.86 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H).

(d) Preparation of Intermediate 2-Amino-quinoline-6-carboxylic acid pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide



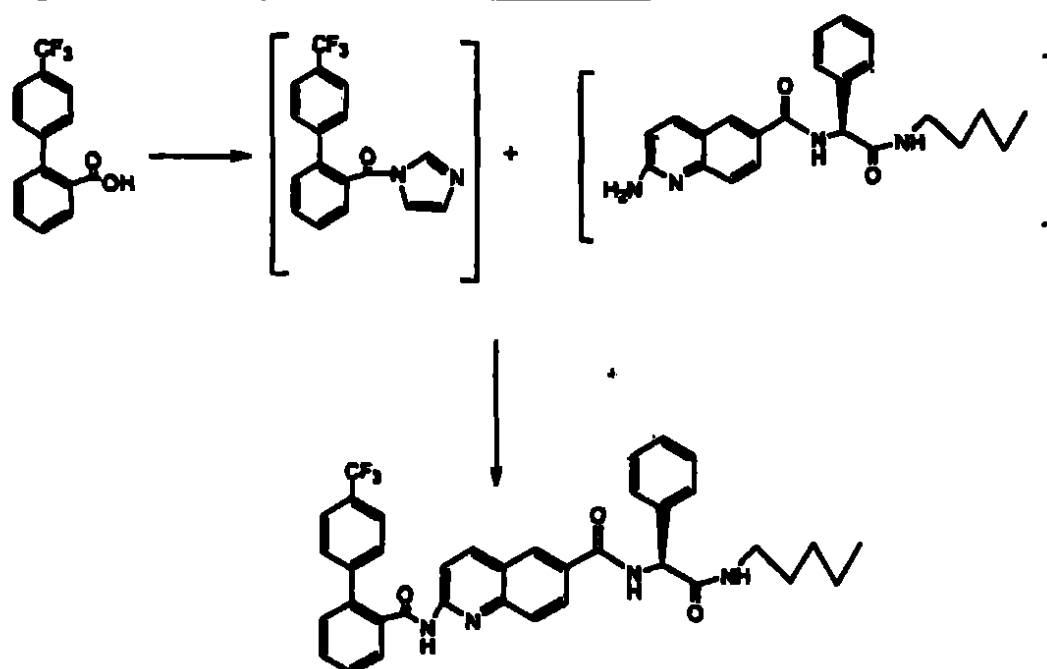
- Residual water in the 2-amino-quinoline-6-carboxylic acid potassium salt (5.0 g, 0.0221 moles) was displaced with tetrahydrofuran (4x100 mL) by concentration under vacuum (final reaction volume 108 mL). 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (5.33 g, 0.0195 moles) was added to the tetrahydrofuran solution and the reaction slurry stirred for 15 to 60 minutes at 20°C to 25°C. To this was added (S)-2-amino-N-pentyl-2-phenylacetamide benzene sulfonic acid (7.39 g, 0.0195 moles) and (S)-2-amino-N-pentyl-2-phenylacetamide (0.97 g, 0.0044 moles) and the reaction mixture was stirred for 12 to 24 hours at 20°C to 25°C. The tetrahydrofuran was displaced with ethyl acetate (3x100 mL) by concentration under vacuum. After the final concentration to give an oil, sufficient ethyl acetate was added to obtain a solution (final reaction mixture volume 260 mL). Aqueous sodium bicarbonate (250 mL) and activated carbon (5.0 g, Darco G-60) were added to the ethyl acetate solution and the whole was stirred for 2 to 3 hours at 20°C to 25°C. The mixture was filtered to remove activated carbon and the aqueous and organic filtrate layers were separated. The organic layer was washed twice with water (2 X 100 mL). Residual water in the product solution was

displaced at atmospheric pressure with ethyl acetate and the product was isolated as an ethyl acetate solution with a yield of 90% assumed (6.86 g, 0.0178 moles).

¹H NMR (selected signals DMSO-d₆) δ = 8.65 (d, 1 H), 8.24 (dd, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.34-7.23 (series of m, 5 H).

5

(e) Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentyl-carbamoyl-phenyl-methyl)-amide



- 10 A mixture of 4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (7.03 g, 0.0264 moles), ethyl acetate (70 mL) and 1,1'-carbonyldiimidazole (4.28 g, 0.0264 moles) was heated to 75°C to 80°C for 3 to 6 hours, then cooled to 20°C to 25°C and added to the ethyl acetate solution of the 2-aminoquinoline derivative obtained in Step (d) above. The reaction mixture was heated to 75°C to 80°C for 115 to 135 hours. Ethyl acetate
- 15 (70 mL) was added and the whole was washed three times with water (3 X 210 ml). Residual water in the reaction mixture was displaced at atmospheric pressure with ethyl acetate, then the ethyl acetate was displaced with 2B ethanol (final reaction volume 100

60
61

mL). To the reaction slurry water (10.5 mL) was added, and the mixture was stirred at 20°C to 25°C for 4 to 16 hours. The product was isolated by filtration (6.18 g, 55% yield). ¹H NMR (selected signals, DMSO-d₆) δ = 11.32 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.28 (t, 1 H), 8.18 – 8.11 (series m, 2 H), 7.77 – 7.25 (series of m, 13 H). X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry showed the product to be crystalline form A.

The compounds in Table 1(a) were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of the compound of Example 1 using appropriately substituted starting materials/intermediates which are available commercially, prepared in a manner analogous to the methods described above for other intermediates, or prepared using procedures known to those of average skill in the art.

Table 1(a)

Ex No	Compound Name	HPLC Retention time (or selected NMR signals)	ESMS (m+1)	Calc MW
2	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (carbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.70	569	568
3	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (methylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.77	583	582
4	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide	2.85	651	650
5	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	2.52	611	610
6	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.52	625	624
7	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-propylcarbamoyl-methyl)-amide	2.48	611	610
8	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (dipropylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	3.00	653	652
9	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (isopropylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.58	611	610
10	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-isopropyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide			638
11	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (butylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide			624

7
62

Ex No	Compound Name	HPLC Retention time (or selected NMR signals)	ESMS (m+1)	Calc MW
12	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.05	639	638
13	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-ethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide			652
14	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-ethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide			652
15	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (isobutylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.87	625	624
16	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.85	639	638
17	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide			652
18	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide			666
19	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.0	653	652
20	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(5-hydroxy-pentylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	2.60	655	654
21	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (hexylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide			653

22	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(cyclohexyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.3	666	665
23	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(cyclohexyl-ethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.43	660	679
24	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.23	665	664
25	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (benzylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	2.78	659	656
26	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	3.22	673	672
27	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propylcarbamoyl]-phenyl-methyl]-amide	2.97	693	692
28	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(pyridin-4-ylcarbamoyl)-methyl]-amide	2.66	646	645
29	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(pyridin-3-ylcarbamoyl)-methyl]-amide	2.66	646	645
30	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide	2.97	673	674
31	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [phenyl-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-methyl]-amide	3.05	673	674

62
63

32	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	2.66	624	625
33	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide	3.17	638	637
34	(S)-2-(methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide			650
35	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-amide	2.90	640	639
36	(S)-2-(methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-1-phenyl-ethyl]-amide			679
37	(S)-2-(methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-oxo-1-phenyl-2-(4-propyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide			693
38	(S)-[2-Phenyl-2-((2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)amino)-quinoline-6-carbonyl)amino)acetyl]amino)-acetic acid methyl ester	5.72 (d, 1 H); 4.04 (m, 2 H); 3.72 (s, 3 H)	641	640.6
39	(S)-[Methyl-[phenyl-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)amino)-quinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl]amino)-acetic acid methyl ester	6.12 (d, 0.8 H); 5.86 (d, 0.2 H); 3.72 (s, 2.4 H); 3.54 (s, 0.6 H); 3.03 (s, 0.6 H); 2.96 (2.4 H)	655	654.6
40	(S)-3-[2-Phenyl-2-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)amino)-quinoline-6-carbonyl)-amino)acetyl]amino)-propionic acid methyl ester	5.57 (d, 1 H); 3.60 (s, 3 H)	655	654.6
41	(S)-4-[2-Phenyl-2-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)amino)-quinoline-6-carbonyl)-amino)-acetyl]amino)-methyl-benzoic acid methyl ester	5.69 (d, 1 H); 4.53 (t, 2 H); 3.69 (s, 3 H)	717	716.7

42	(S)-4-((Methyl-[phenyl-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carbonyl)amino)-acetyl]-amino)-methyl)-benzoic acid benzyl ester	6.07 (d, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 2.90 (s, 0.9 H), 2.85 (2, 1 H)	807	808.8
43	(S)-4-((Methyl-[phenyl-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carbonyl)amino)-acetyl]-amino)-methyl)-benzoic acid methyl ester	6.08 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.94 (s, 0.9 H), 2.89 (2, 1 H)	731	730.7
44	(S)-4-[2-Phenyl-2-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carbonyl)-amino)acetylamino]-butyric acid benzyl ester	5.54 (d, 1 H), 5.06 (s, 2 H)	745	744.8
45	(S)-4-[2-Phenyl-2-((2-((4-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carbonyl)-amino)-acetylamino]-butyric acid methyl ester		669	668.7
46	(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid ((4-fluorobenzyl)methyl-carbamoyl)phenylmethyl)amide	NMR: 6.13 (d, 0.3 H), 6.07 (d, 0.7 H), 2.90 (s, 0.9 H), 2.85 (s, 2, 1 H)	691	690.7

The compounds in Table (1b) were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of the compound of Example 1 except that
5 compound (F 1b2) was used in place of compound (F 1a2) as the starting material

Table 1(b)

Ex. No	Compound Name	ESMS (M+1)	Calc MW	¹ H NMR
47	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	654	653	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 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 and 6.04 rotamers (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 and 2.94 rotamers (2 s, 3H), 2.92 and 2.85 rotamers (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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (benzyl-carbamoyl-phenyl-methyl)-amide	674	673	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 8.1 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.45 - 6.65 (m, 10H), 5.836 and 5.570 rotamers (approx 4:1) [major 5.835 (d, J = 6.7 Hz), minor 5.57 (d, J = 6.9 Hz), 4.36 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)]
49	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-propyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	653	652	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 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), 3.36 (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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-propyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	639	638	(500 MHz, CDCl ₃) 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 and 5.95 rotamers (1:1.4) [minor 6.00 (d, J = 7.7 Hz), major 5.95 (d, J = 7.0 Hz), 1H], 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.83 and 2.84 rotamers (2 s, 3H), 1.5 (m, 2H), 0.8 (m, 3H)

Ex. No	Compound Name	ESMS (M+1)	Calc MW	¹ H NMR
51	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(ethyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	625	624	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 8.08 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.48-7.20 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.00 and 5.96 rotamers (approx 1:1:3) [minor 6.00 (d, J = 7.3 Hz), major 5.96 (d, J = 7.0 Hz), 1H], 3.42 and 3.21 rotamers (2 m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.83 and 2.63 rotamers (2 s, 3H), 1.18 and 0.87 rotamers [(major 1.18 (t, J = 7.3 Hz), minor 0.87 (t, J = 6.0 Hz), 3H)]
52	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (cyclopropylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	624	623	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 8.20 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.76, 7.60 (m, 2H), 7.5-7.25 (m, 10H), 7.06 (m, 1H), 6.9 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)
53	(S)-2-[methyl-(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (isobutylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide	639	638	(500 MHz, CDCl ₃) rotamers (4:1) some signals doubled δ = 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), 7.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.49-7.19 (m, 11H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.13 and 5.88 rotamers [major 6.13 (m), 5.88 (m), 1H], 5.69 and 5.45 rotamers [major 5.69 (d, J = 6.5 Hz), minor 5.45 (d, J = 6.5 Hz), 1H], 3.32 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.85 (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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-propylcarbamoyl-methyl)-amide	626	625	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 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), 7.49-7.25 (m, 10H), 7.04 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.19-5.92 rotamers (5:1) [major 6.19 (m), minor 5.92 (m), 1H], 5.68-5.44 rotamers [major 5.65 (d, J = 6.5 Hz), minor 5.44 (d, J = 6.5 Hz), 1H]

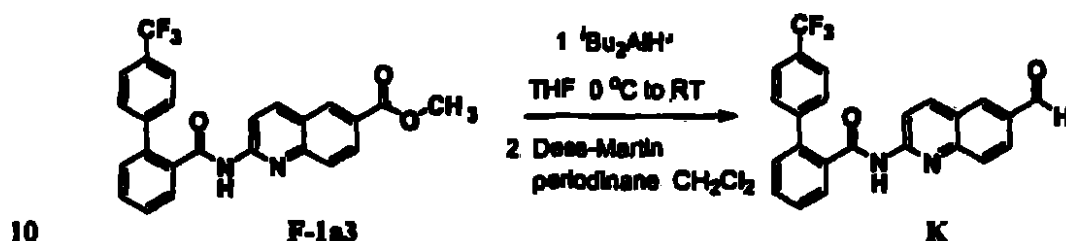
64
65

Ex No	Compound Name	ESMS (M+1)	Calc MW	¹ H NMR
				= 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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-amide	653	652	(500 MHz, CD ₃ OD) δ = 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, 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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-oxo-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amide	637	636	(500 MHz, CD ₃ OD) δ = 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 = 8.8 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, 1H), 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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(cyclohexylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	680	679	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	688	687	(500 MHz, CDCl ₃) rotamers (2:1) some signals doubled δ = 8.08 (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 and 6.02 rotamers (minor 6.07 (d, J = 7.6 Hz), major

Ex No	Compound Name	ESMS (M+1)	Calc MW	¹ H NMR
				8.03 (d J = 8.0 Hz), 1H], 4.60 and 4.40 rotamers [major 4.6(m), minor 4.40 (m), 2H], 3.32 (s, 3H), 2.88 and 2.80 rotamers [minor 2.88 (s), major 2.80 (s), 3H]

Example 89**Preparation of (S)-4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-((diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide**

5

(a) Preparation of Intermediate 4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-formyl-quinolin-2-yl)-amide

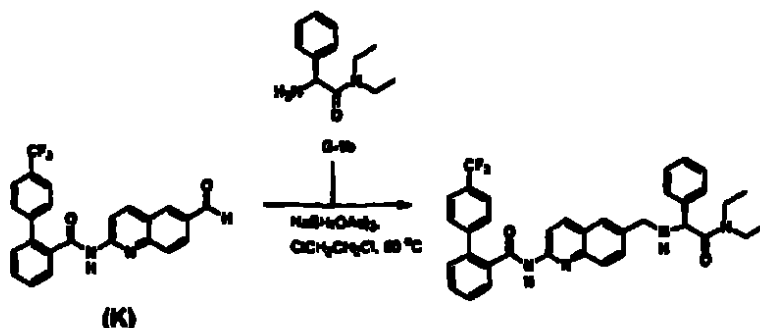
15 To a solution of the ester (F-1a3 1.04 g, 2.74 mM) in THF (10 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of DIBAL (1.0 M in THF, 8 mL). The mixture was allowed to slowly warm to room temperature and was stirred at that temperature for 12 h. The reaction was quenched with aqueous NaHCO_3 and the mixture was extracted 3 times with EtOAc. The combined EtOAc fractions were washed with brine and dried (Na_2SO_4). The mixture was filtered and concentrated to provide the corresponding alcohol as a white solid (0.93 g). The alcohol was used without further purification.

20 The alcohol product (0.772 g, 1.83 mM) from the above reaction was dissolved in CH_2Cl_2 and Dess-Martin periodinane (0.67 g, 1.83 mM). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was quenched with aqueous 1N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10

mL) and aqueous NaHCO₃ (10 mL) and the resulting heterogeneous mixture was stirred vigorously for 15 min. The mixture was poured into a separatory funnel and the CH₂Cl₂ fraction was removed. The aqueous fraction was extracted with CH₂Cl₂. The combined CH₂Cl₂ fractions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide 0.8 g of the corresponding aldehyde K. The product was used in the next step without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 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 (overlapping m, 8H)

(b) Preparation of (S)-4-(4-(trifluoromethyl)-biphenyl-2-carboxylic acid (6-((diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide



To a solution of 4-(4-(trifluoromethyl)-biphenyl-2-carboxylic acid (6-formyl-quinolin-2-yl)-amide (K, 118 mg, 0.28 mM) in dichloroethane (2.5 mL) was added the amine hydrochloride salt of G-1b (0.42 mM, 1.5 equiv) followed by triethylamine (58 µL, 0.42 mM). Sodium triacetoxy borohydride was added and the mixture was stirred at 50 °C for 16 h. After cooling to room temperature the mixture was applied directly to a small silica gel column. The product was eluted with 75% EtOAc in hexanes. HPLC retention time 1.74 min. ESMS (M+1), 611. calc. Mw 610.

The compounds in Table 2 were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those for the synthesis of the compound of Example 59.

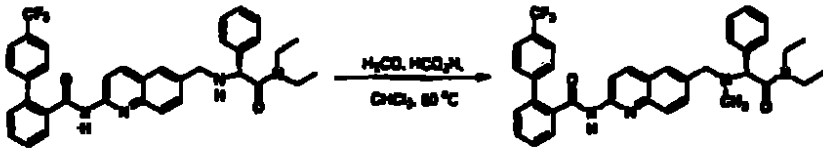
Table 2

Ex No.	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc Mol. Wgt.
60	(S)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-(((benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amino)-methyl]-quinolin-2-yl)-amide	2.60	659	658
61	(S)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-(((butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amino)-methyl]-quinolin-2-yl)-amide	2.62	625	624
62	(S)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-(((methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amino)-methyl]-quinolin-2-yl)-amide	2.73	640	639
63	(S)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-(((pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide	2.73	626	625

5

Example 64

Preparation of (S)-4'-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-(((diethylcarbamoyl-phenyl-methyl)-methyl-amino)-methyl)-quinolin-2-yl)-amide



10

To a solution of the amine (0.1 mM) in CHCl₃ (2 mL) was added formic acid (0.15 mM) and aqueous formaldehyde (0.3 mM) and the mixture was heated to 60°C for 12 h. After cooling to room temperature the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with aqueous NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide the title compound. HPLC retention time 2.46 min ESMS (m+1), 625; calc. Mw 624.

15

The compounds in Table 3 were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those for the synthesis of the compound of Example 55

20

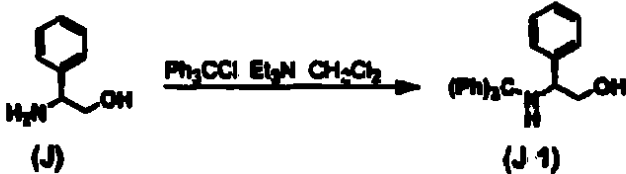
Table 3

Ex. No	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc. Mol. Wgt.
65	(S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-(((butyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-methyl-amino)-methyl]-quinolin-2-yl]-amide	2.62	639	638
66	4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-(((benzyl-methyl-carbamoyl)phenylmethyl)-methyl-amino)-methyl]-quinolin-2-yl]-amide	2.79	673	672
67	(S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [6-((methyl-((methyl-pentyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amino)-methyl)-quinolin-2-yl]-amide	2.67	653	653
68	(S)-4 -trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid (6-([methyl-(pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amino]-methyl)-quinolin-2-yl)-amide	2.80	639	638

Example 69

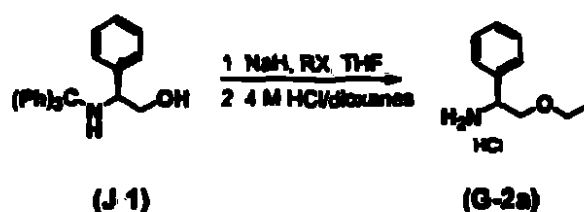
Preparation of (S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-1-phenyl-ethyl)-amide

(a) Preparation of Intermediate (S)-Phenyl-2-(trityl-amino)-ethanol



To a mixture of (S)-(+)-phenylglycinol (J 1.0 g, 7.3 mM) and triphenylmethyl chloride (2.03 g, 7.29 mM) in dichloromethane (25 mL) was added triethylamine (0.74 g, 7.29 mM). The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (75 mL) and washed with water and brine. The ethyl acetate fraction was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The solid was used without further purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.53–7.51 (m, 5H), 7.28–7.15 (m, 15H), 3.81 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.80 (m, 1H)

(b) Preparation of Intermediate (S)-2-Ethoxy-1-phenyl-ethylamine hydrochloride

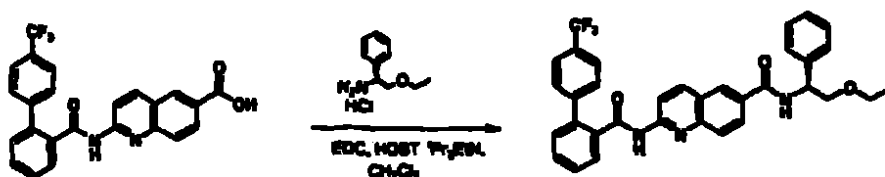
5 (S)-1-Phenyl-2-(trityl-amino)-ethanol (J-1 0.1 g, 0.28 mM) was dissolved in THF (3 mL). Sodium hydride (25 mg, 1.05 mM) was added and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The ethyl bromide (0.52 mM) was added and the mixture was heated to 50 °C for 4 h. The reaction was quenched with water and the mixture was diluted with ethyl acetate. The ethyl acetate fraction was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel), eluting with EtOAc/hexanes.

10 The product from the above reaction was treated with 4M HCl/dioxane (2 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature the mixture was concentrated and dried under high vacuum to provide the title compound.

15

67
68

(c) Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethoxy-1-phenyl-ethyl)-amide



This compound was prepared in a manner analogous to that described in
 5 Example 1(b). HPLC retention time 2.21 min ESMS (m+1) 584 calc. Mw 583

The compounds in Table 4 were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those described in Example (1b).

10

Table 4

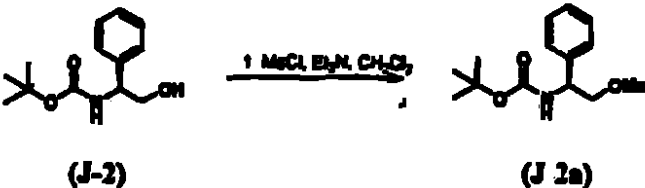
Ex No	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc. Mol Wgt.
70	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-amide	2.10	571	570
71	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-butoxy-1-phenyl-ethyl)-amide	2.58	612	611
72	(S)-2-[(4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzyloxy-1-phenyl-ethyl)-amide	2.35	646	645
73	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-phenyl-2-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-ethyl]-amide	2.41	714	715
74	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [2-(2-chloro-benzyloxy)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.41	680	679
75	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [2-(2-methyl-benzyloxy)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.38	660	659
76	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [2-(3-chloro-benzyloxy)-1-phenyl-ethyl]-amide	3.45	680	681

77	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-8-carboxylic acid [2-(3-methyl-benzoyloxy)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.40	660	659
78	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-8-carboxylic acid [1-phenyl-2-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-ethyl]-amide	2.48	700	699

Example 79

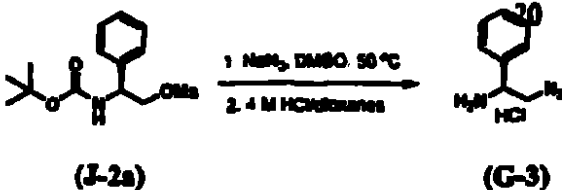
Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-8-
carboxylic acid (1-phenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide

(a) Preparation of Intermediate (S)-Methanesulfonic acid 2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl ester



Intermediate (J-2a) was prepared in accordance with the procedure described in
Giuseppe A. M. Giardina et al. *J. Med. Chem.* 1999 42 1053-1065

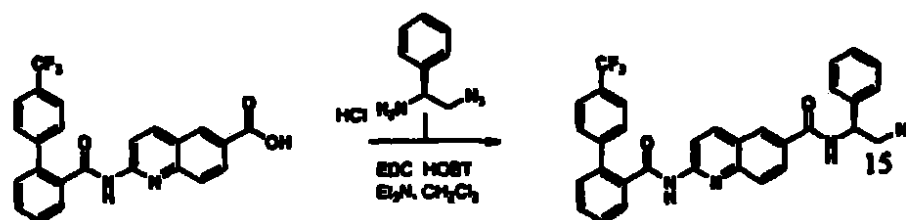
(b) Preparation of Intermediate (S)-2-Azido-1-phenyl-ethylamine hydrochloride



(S)-Methanesulfonic acid 2-tert-butoxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl ester (J-2a) 1.1 g (3.48 mM) was dissolved in DMSO (25 mL) and treated with sodium azide

(0.45 g, 7.0 mM). The mixture was heated to 50 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into cold water (75 mL). The solid was collected by filtration and dried under high vacuum for 24 h. The solid was stirred in 4 N HCl/dioxane for 30 min and then concentrated. The solid was used without further purification.

(c) Preparation of Intermediate (S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-azido-1-phenyl-ethyl) amide



20

(F-1a2)

(M)

2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (F-1a2, 0.78 g, 1.79 mM), (S)-2-azido-1-phenyl-ethylamine hydrochloride (0.36 g, 1.79 mM), EDC (0.41 g, 2.15 mM) and HOBT (10 mg, 0.075 mM) were dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) and treated with triethylamine (0.75 mL, 5.4 mM). The mixture was stirred at room temperature for 16 h, then was diluted with EtOAc (75 mL) and washed with 0.5 N HCl (20 mL), aqueous NaHCO₃ (20 mL) and brine. The EtOAc fraction was dried (MgSO₄), filtered and concentrated. ESMS (m+1), 581, calc. Mw 580.

30

(d) Preparation of Intermediate (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-amino-1-phenyl-ethyl)-amide

5



10 (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-amino-1-phenyl-ethyl)-amide (M 0.722 mg, 1.22 mM) was dissolved in dioxane (10 mL). Triphenyl phosphine (0.35 g, 1.34 mM) was added and the mixture was stirred at 50 °C for 4 h. The mixture was removed from the heat and treated with an aqueous solution of NaOH (1N 5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for

15 2 h. The mixture was treated with 1N HCl (10 mL) and stirred for 12 h. The precipitate was collected by filtration and washed with ether. The solid was dried under high vacuum to provide (S)-2-[(4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-amino-1-phenyl-ethyl)-amide. ESMS (m+1) 555 calc. Mw 564

20 **(e) Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide**



25

(S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-amino-1-phenyl-ethyl)-amide (N 30 mg, 0.05 mM), propionic acid (0.075 mM), EDC (14 mg, 0.075 mM), HOBT (11 mg, 0.075 mM), and triethylamine (0.03 mL, 0.21 mM)

were taken up in CH₂Cl₂ (1 mL) and stirred at room temperature for 16 h. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel) eluting with EtOAc/hexanes. HPLC retention time 2.87 min, ESMS (m+1) 611 calc. Mw 610

- 5 The compounds in Table 5 were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those for the synthesis of the compound of Example 79

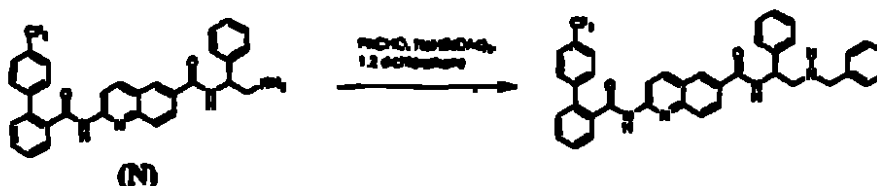
Table 5

Ex No.	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc. Mol Wgt.
80	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-acetylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.70	597	596
81	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-2-propionylamino-ethyl)-amide	2.87	611	610
82	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-butyrylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.92	626	624
83	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-pentanoylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	3.03	639	638
84	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzoylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	3.10	659	658
85	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.91	634	633
86	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-2-(toluene-4-sulfonylamino)-ethyl)-amide	3.17	710	709
87	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-2-(propane-1-sulfonylamino)-ethyl)-amide	3.08	662	661
88	(S)-2-((4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzenesulfonylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	3.17	696	695

89	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [2-(butane-1-sulfonylamino)-1-phenyl-ethyl]-amide	3.17	676	675
90	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-ethanesulfonylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.99	648	647

Example 91

5 Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-benzylamino-1-phenyl-ethyl)-amide



10

(S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid

(2-amino-1-phenyl-ethyl)-amide (N) 30 mg, 0.05 mM) was dissolved in 1.2

dichloroethane. Benzaldehyde (0.15 mM) was added followed by sodium triacetoxy

borohydride (110 mg, 0.51 mM). The mixture was stirred at room temperature for 18 h.

15

The solution was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (silica gel) eluting with EtOAc/hexanes.

HPLC retention time, 2.75 min. ESMS, 645, calc. Mw 644

The compounds in Table 6 were prepared from appropriate starting materials

using procedures analogous to those for the synthesis of the compound of Example 91

20

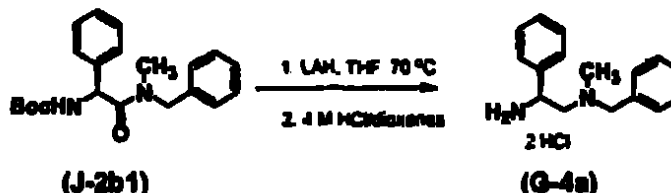
Table 6

Ex No	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc. Mol Wgt
82	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-dipropylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.77	639	636
83	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (2-dibutylamino-1-phenyl-ethyl)-amide	2.96	667	666

Example 94

5 Preparation of (S)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [2-(benzyl-methyl-amino)-1-phenyl-ethyl]-amide

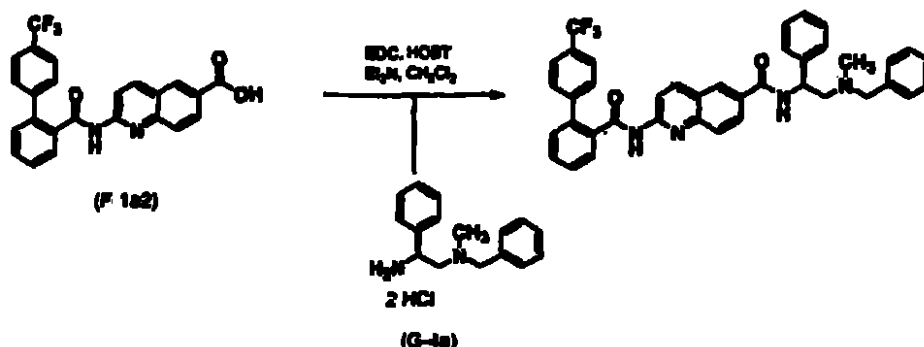
(a) Preparation of Intermediate (S)-N²-Benzyl-N¹-methyl-1-phenyl-ethane-1,2-diamine.



(S)-[(Benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (J-2b1) may be prepared as described in Example 44(e) of PCT patent application publication No. WO 03/002533

- 15 To a solution of (S)-[(benzyl-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (J-2b1, 1.0 mM) in THF was added LAH (0.15 g, 4 mM) in portions. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was slowly poured into an aqueous solution of NaOH (0.5 N, 50 mL). The resulting mixture was extracted 3 times with ethyl acetate (25 mL). The combined ethyl acetate fractions were washed
- 20 with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The product was treated with 4M HCl in dioxane (4 mL). After stirring for 30 minutes at room temperature the mixture was concentrated and the residue was dried under high vacuum for 16 h. The resulting solid was used without further purification.

(b) Preparation of (S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-(benzyl-methyl-amino)-1-phenyl-ethyl]-amide



5

The title compound was prepared in a manner analogous to that described in Example 1(b). HPLC retention time 2.65 min; ESMS (m+1) 660 calc. Mw 659

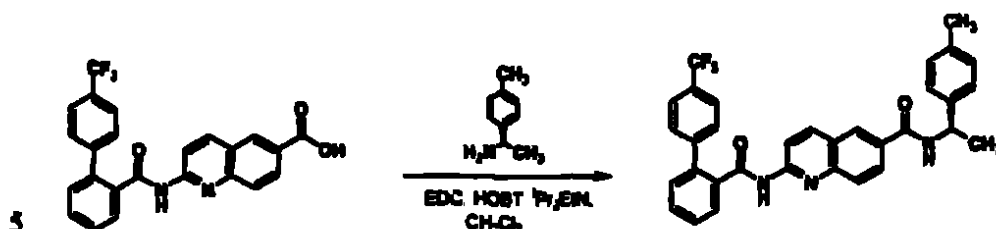
10 The compounds in Table 7 were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those described in Example (1b).

Table 7

Ex. No	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc. Mol. Wgt.
95	(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-(ethyl-propyl-amino)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.56	625	624
96	(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-(butyl-ethyl-amino)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.52	639	638
97	(S)-2-((4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid [2-(methyl-pentyl-amino)-1-phenyl-ethyl]-amide	2.71	639	638

15

Example 98

Preparation of (R)-2-[(4-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-methyl-phenyl)-ethyl]-amide

This compound was prepared in a manner analogous to that described in Example (1b).
HPLC retention time: 3.23 min. ESMS ($m+1$), 554 calc Mw 553

- 10 The compounds in Tables 8(a) and 8(b) were prepared from appropriate starting materials using procedures analogous to those described in Example (1b)

Table 8(a)

Ex. No.	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS ($m+1$)	Calc. Mol. Wgt.
99	(R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide	3.10	570	569
100	(R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide	3.09	570	569
101	(R)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-phenyl-propyl]-amide	2.78	554	553
102	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propyl]-amide	2.40	622	621

Ex. No	Compound Name	HPLC Retention time	ESMS (m+1)	Calc Mol Wgt.
103	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propyl]-amide	2.33	622	621
104	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [1-(4-chlorophenyl)-pentyl]-amide	3.47	616	615
105	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-hexyl)-amide	3.23	596	595
106	2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-decyl)-amide	3.53	652	651
107	2-[(4-isopropyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-propyl)-amide			527

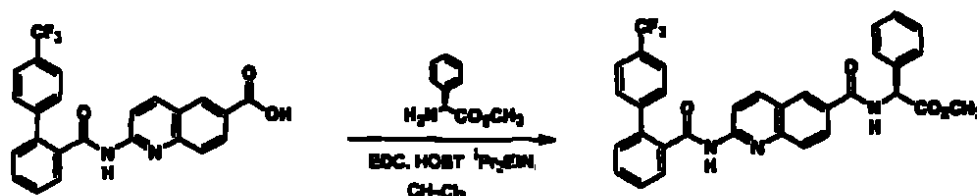
Table 6(b)

Ex. No.	Compound Name	ESMS (m+1)	¹ H NMR
108	(S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	603	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): δ 8.35 (d, 1H), 7.05-7.85 (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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-propyl)-amide	556	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 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-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-pyridin-2-yl-ethyl)-amide	541	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): 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), 8.58 (d, 1H), 8.72 (c, 1H).
111	(S)-2-[(4-isopropyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	578	¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂): δ 1.16 (d, 3H), 2.84 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.2-7.47 (c, 11H), 7.53 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (d, 2H)

Ex No	Compound Name	ESMS (m +1)	¹ H NMR
112	(S)-2-[(4-tert-butyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	582	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ 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), 8.46 (d, 1H), 8.63 (d, 2H)

Example 113

- 5 (S)-Phenyl-[(2-[(4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carbonyl)-amino]-acetic acid methyl ester



- 10 This compound was prepared in a manner analogous to that described in Example (1b). The intermediate phenylglycine methyl ester is commercially available. HPLC retention time 2.86 min. ESMS (m+1): 584 calc. Mw 583

Example 114

15

(S)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide

- a) Preparation of Intermediate N-(4-Fluorobenzyl)formamide

20



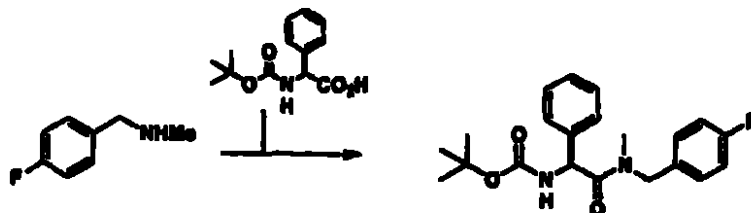
A solution of 4-fluorobenzylamine (20 g, 160 mmol) in ethyl formate was heated at reflux for 4 h. After cooling, the solvent was evaporated to afford a yellow solid. Trituration with cold EtOAc afforded the title compound as a white solid (17.46 g, 71%).
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.24 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 5.91 (br s, 1 H), 4.42 (d, 2 H).

b) Preparation of intermediate (4-Fluorobenzyl)methylamine



A solution of N-(4-fluorobenzyl)formamide (17.46 g, 114 mol) in THF (100 mL) was cooled in an ice bath (0° C). Lithium aluminum hydride (7.2 g, 190 mmol) was then added carefully in portions with stirring. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for about 64 h. The reaction was diluted with diethyl ether and again cooled in an ice bath. It was then quenched by careful dropwise addition of aq. 1N NaOH solution followed by saturated aq. Na₂SO₄ solution. The resulting mixture was filtered, washing the collected solids with diethyl ether. The filtrate was concentrated to afford the title compound as a clear oil (15.2 g, 96%).
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.28 (m, 2 H), 7.02 (t, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H).

c) Preparation of intermediate of (S)-1-(4-fluorobenzyl)methylcarbamoylphenylmethylcarbamic acid tert-butyl ester

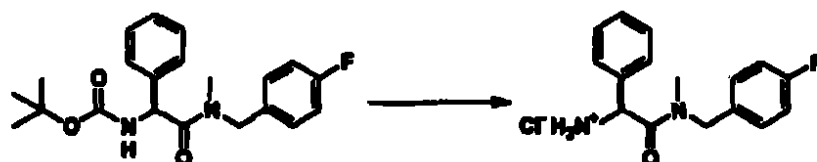


A solution of N-Boc-L-phenylglycine (H₂ 17.2 g, 68.5 mmol) and (4-fluorobenzyl)methylamine (10.47 g, 75.3 mmol) in CH₂Cl₂ (550 mL) was cooled to 0°C

Diisopropylethylamine (35.8 mL, 205 mmol) and PyBrOP (38.3 g, 82.1 mmol) were then added sequentially. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the title compound (24.5 g, 96%) was isolated by chromatography on silica gel eluting with a gradient of 40% to 60% ethyl acetate in hexane. ¹H NMR (selected signals, CDCl₃): δ 6.02 (d, 0.3 H), 5.56 (d, 0.7 H), 2.83 (s, 0.9 H), 2.78 (s, 2.1 H), 1.40 (s, 6.3 H), 1.39 (s, 2.7 H).

d) Preparation of Intermediate (S)-2-Amino-N-(4-fluorobenzyl)-N-methyl-2-phenylacetamide hydrochloride

10

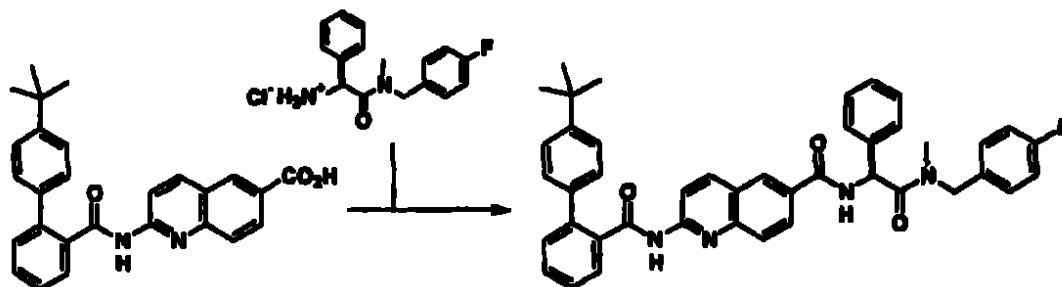


15

A solution of HCl in dioxane (4M, 100 mL) was cooled in an ice bath and added to (S)-2-((4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl)phenylmethylcarbamate (9.49 g, 25.5 mmol). The reaction mixture was then stirred for 5 h, allowing the temperature to rise to room temperature over this period. Volatiles, including HCl and solvent, were evaporated to afford the title compound as a white solid (7.9 g, 100%). ¹H NMR (selected signals, CDCl₃): δ 8.94 (br s, 3 H), 5.94 (br s, 0.3 H), 5.82 (br s, 0.7 H), 2.86 (s, 0.9 H), 2.64 (s, 2.1 H).

20

e) Preparation of (S)-2-((4-tert-butylphenyl)-2-carboxylamino)quinoline-6-carboxylic acid / ((4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl)phenylmethylamide



To a solution of 2-[(4-*tert*-butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (11.0 g, 26 mmol) and (S)-2-amino-N-(4-fluorobenzyl)-N-methyl-2-phenylacetamide hydrochloride (12.04 g, 39 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) at room temperature was added triethylamine (5.4 mL, 39 mmol) and N,N-dimethylaminopropylethylcarbodiimide hydrochloride (7.48 g, 39 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Volatiles, including solvent, were evaporated under vacuum. The title compound, a white amorphous solid (14.4 g, 82%), was isolated by chromatography on silica gel eluting with a gradient of 40% to 60% ethyl acetate in hexane. ¹H NMR (selected signals, CDCl₃): δ 6.15 (d, 0.3 H), 6.09 (d, 0.7 H), 2.91 (s, 0.9 H), 2.86 (s, 2.1 H), 1.23 (s, 9 H). MS m/z 679 (M+1).

The compounds in Table 9(a) were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of the compound of Example 114 using appropriately substituted starting materials/intermediates which are available commercially prepared in a manner analogous to the methods described above for other intermediates, or prepared using procedures known to those of average skill in the art.

Table 9(a)

Ex. No	Compound Name	Select ¹ H NMR signals (CDCl ₃)	ESMS (m+1)
115	(R)-2-[(4-Benzoyloxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (1-phenylethyl)amide	5.01 (s, 2H); 5.4 (m, 1 H); 1.65 (d, 3 H)	578
116	(S)-2-[(4-Benzoyloxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-ylmethyl)amide	5.0 (s, 2 H)	641
117	(S)-2-[(4-Benzoyloxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (isopropylcarbamoylphenylmethyl)amide	5.01 (s, 2 H); 4.13 (m, 1 H); 1.18 (d, 3H); 1.07 (d, 3 H)	649
118	(S)-3-[2-[(2-[(4-Benzoyloxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carbonyl)amino]-2-phenylacetyl]amino]propionic acid benzyl ester	5.06 (s, 2 H); 5.00 (m, 2 H); 3.55 (m, 1 H); 3.50 (m, 1 H); 2.57 (m, 2 H)	769

Ex No	Compound Name	Select ¹ H NMR signals (CDCl ₃)	ESMS (m+1)
119	(R)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (1-phenylethyl)amide	2.84 (m, 1 H); 1.62 (d, 3 H); 1.14 (d, 6 H)	514
120	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	2.84 (m, 1H); 1.16 (d, 6 H)	577
121	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (carbamoylphenylmethyl)amide		543
122	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (isopropyl-carbamoylphenylmethyl)amide	5.03 (s, 2 H); 2.83 (m, 1 H); 1.13 (d, 6 H)	705
123	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (tert-butyl carbamoylphenylmethyl)amide	5.51 (d, 1 H); 2.84 (m, 1 H); 1.31 (s, 9 H); 1.15 (d, 6 H)	599
124	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid ((benzylmethylcarbamoyl)phenylmethyl)amide	6.13 (d, 0.3 H); 6.09 (d, 0.7 H); 2.89 (s, 0.9 H); 2.85 (s, 2.1 H); 1.13 (d, 6 H)	647
125	(S)-2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (((4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl)phenylmethyl)-amide	6.15 (d, 0.3 H); 6.10 (d, 0.7 H); 2.93 (s, 0.9 H); 2.88 (s, 2.1 H); 1.18 (d, 6 H)	
126	3-{2-((2-((4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino)-2-phenyl-acetyl)amino)propionic acid benzyl ester	5.55 (d, 1H); 5.04 (s, 2 H); 1.13 (d, 6 H)	705
127	(S)-2-((4-Methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-ylmethyl)amide	6.36 (d, 1 H); 2.31 (s, 3 H)	549
128	(S)-2-((4-Methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid (((4-fluorobenzyl)-methylcarbamoyl)phenylmethyl)amide	6.13 (d, 0.3 H); 6.08 (d, 0.7 H); 2.90 (s, 0.9 H); 2.86 (s, 2.1 H); 2.30 (s, 3 H)	637
129	(S)-2-((4-Methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid (((4-fluorobenzyl)-carbamoyl)phenylmethyl)amide	6.00 (d, 1 H); 4.24 (m, 2 H); 2.24 (s, 3 H)	623
130	(S)-2-((4-Methylbiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid ((methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)phenylmethyl)amide	6.12 (d, 1 H); 2.24 (s, 3H); 2.98 (s, 2.1 H); 2.94 (s, 0.9 H)	620

Ex No.	Compound Name	Select ¹ H NMR signals (CDCl ₃)	ESMS (m+1)
131	(S)-2-[(4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	5.65 (d, 1 H); 4.42 (s, 1 H); 2.85 (m, 1 H); 1.15 (d, 6 H)	651
132	(S)-2-[(4-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-ylmethylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.12 (m, 1 H); 3.00 (s, 3 H); 2.83 (m, 1 H); 1.14 (d, 6 H)	648
133	(S)-2-[(4'-isopropylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]methyl)amide	5.96 (d, 1 H); 4.32 (m, 2 H); 2.72 (m, 1 H); 1.03 (m, 6 H)	634
134	(S)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.15 (d, 0.3 H); 6.09 (d, 0.7 H); 2.91 (s, 0.9 H); 2.86 (s, 2.1 H); 1.23 (s, 9 H)	679
135	(S)-2-[(4'-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	5.65 (d, 1 H); 4.43 (m, 2 H); 1.23 (s, 9 H)	665
136	(S)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-ylmethylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.11 (m, 1 H); 3.01 (0.9 H); 2.99 (2.1 H); 1.21 (s, 9 H)	662
137	(S)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]methyl)amide	5.93 (d, 1 H); 4.36 (m, 2 H); 1.12 (s, 9 H)	648
138	(R)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (1-phenylethyl)amide	6.40 (d, 1 H); 5.38 (m, 1 H); 1.64 (d, 3 H); 1.23 (s, 9 H)	528
139	(S)-2-[(4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-ylmethyl)amide	6.35 (d, 1 H); 1.23 (s, 9 H)	591
140	(S)-2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.13 (d, 0.3 H); 6.08 (d, 0.7 H); 2.88 (s, 0.9 H); 2.85 (s, 2.1 H); 2.58 (q, 2 H); 1.14 (t, 3 H)	651

75
76

141	(S)-2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl-carbamoyl)phenylmethyl]amide	5.74 (d, 1 H), 4.39 (d, 2 H), 2.58 (q, 2 H), 1.14 (t, 3 H)	637
142	(S)-2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.11 (m, 1 H), 3.03 (s, 0.9 H), 3.00 (s, 2.1 H), 2.59 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H)	634
143	(S)-2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenyl[(pyridin-2-ylmethylcarbamoyl)methyl]amide	5.76 (d, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 2.58 (q, 2 H), 1.14 (t, 3 H)	620
144	(S)-2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.35 (d, 1 H), 2.60 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H)	563
145	2-[(4-Ethylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid benzhydrylamide	6.48 (d, 1 H), 2.60 (q, 2 H), 1.16 (t, 3 H)	562
146	(S)-2-[(4-Propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)-methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.13 (d, 0.3 H), 6.08 (d, 0.7 H), 2.90 (s, 0.9 H), 2.85 (s, 2.1 H), 2.52 (t, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.76 (t, 3 H)	665
147	(S)-2-[(4-Propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl-carbamoyl)phenylmethyl]amide	5.92 (d, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 0.77 (t, 3 H)	651
148	(S)-2-[(4-Propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.12 (m, 1 H), 3.03 (s, 0.9 H), 3.00 (s, 2.1 H), 2.53 (t, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 0.76 (t, 3 H)	648
149	(S)-2-[(4-Propylbiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.36 (d, 1 H), 2.54 (t, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 0.76 (t, 3 H)	577
150	(S)-2-[(4-Methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)-methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.14 (d, 0.3 H), 6.08 (d, 0.7 H), 3.74 (s, 3 H),	653

		2.90 (s, 0.9 H); 2.86 (s, 2.1 H)	
151	(S)-2-((4-Methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl-carbamoyl)phenylmethyl]amide	5.70 (d, 1 H); 4.41 (d, 2 H); 3.74 (s, 3 H)	639
152	(S)-2-((4-Methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.12 (m, 1 H); 3.75 (s, 3 H); 3.03 (s, 0.9 H); 3.00 (s, 2.1 H)	636
153	(S)-2-((4-Methoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.35 (d, 1 H); 3.75 (s, 3 H)	585
154	(S)-2-((4-Benzoyloxybiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	5.67 (d, 1 H); 5.00 (s, 2 H); 4.43 (m, 2 H)	715
155	(S)-2-((4-Ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl-methylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.14 (d, 0.3 H); 6.06 (d, 0.7 H); 3.83 (m, 2 H); 2.81 (s, 2.1 H); 2.72 (0.9 H); 1.22 (t, 3 H)	667
156	(S)-2-((4-Ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl-carbamoyl)phenylmethyl]amide	5.65 (d, 1 H); 4.44 (m, 2 H); 3.96 (q, 2 H); 1.34 (t, 3 H)	653
157	(S)-2-((4-Ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-yl-methylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.12 (m, 1 H); 3.93 (m, 2 H); 2.99 (s, 2.1 H); 2.97 (s, 0.9 H); 1.29 (t, 3 H)	660
158	(S)-2-((4-Ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.36 (d, 1 H); 3.94 (q, 2 H); 1.32 (t, 3 H)	579
159	2-((4-Ethoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid benzhydrylamide	6.49 (d, 1 H); 3.97 (q, 2 H); 1.34 (t, 3 H)	578
160	(S)-2-((4-Isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.14 (d, 0.3); 6.06 (0.7 H); 4.48 (m, 1 H); 2.83 (s, 2.1 H); 2.77 (s, 0.9 H); 1.23 (d, 6 H)	681
161	(S)-2-((4-Isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	5.84 (d, 1 H); 4.47 (m, 1 H); 4.35 (m, 2 H); 1.24 (d, 6 H)	667

76
77

162	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methylpyridin-2-ylmethylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.13 (m, 1 H); 4.40 (m, 1 H)	684
163	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methyl(4-trifluoromethylbenzyl)carbamoyl)phenylmethyl]amide	6.12 (m, 1 H); 4.48 (m, 1 H); 2.94 (s, 0.9 H); 2.91 (s, 2.1 H); 1.22 (d, 6 H)	731
164	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [phenyl(4-trifluoromethylbenzylcarbamoyl)methyl]amide	5.84 (d, 1 H); 1.23 (d, 6 H)	717
165	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(5-chloropyridin-2-ylmethyl)methylcarbamoyl]phenylmethylamide	6.09 (m, 1 H); 4.71 (m, 2 H); 4.48 (m, 1 H); 3.01 (s, 0.9 H); 3.00 (s, 2.1 H); 1.24 (m, 6 H)	699
166	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(5-chloropyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]phenylmethylamide	5.75 (d, 1 H); 1.23 (d, 6 H)	688
167	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methyl(5-trifluoromethylpyridin-2-ylmethyl)carbamoyl)phenylmethyl]amide	6.13 (d, 0.7 H); 6.08 (0.3 H); 4.48 (m, 1 H); 3.04 (s, 3 H); 1.22 (d, 6 H)	732
168	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [phenyl[(5-trifluoromethylpyridin-2-ylmethyl)carbamoyl)methyl]amide	5.77 (d, 1 H); 4.72 (dd, 1 H); 4.60 (dd, 1 H); 4.48 (m, 1 H); 1.23 (d, 6 H)	718
169	(S)-2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-ylmethyl)amide	6.36 (d, 1 H); 4.45 (m, 1 H); 1.23 (d, 6 H)	593
170	2-[(4-isopropoxybiphenyl-2-carbonyl-amino]quinoline-6-carboxylic acid benzhydrylamide	6.50 (d, 1 H); 4.49 (m, 1 H); 1.23 (d, 6 H)	592
171	(S)-2-[(4-tert-butoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethylamide	6.13 (d, 0.3 H); 6.09 (d, 0.7 H); 2.90 (s, 0.9 H); 2.88 (s, 2.1 H); 1.13 (s, 9 H)	695
172	(S)-2-[(4-tert-butoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	5.88 (d, 1 H); 4.38 (m, 2 H); 1.14 (s, 9 H)	681
173	(S)-2-[(4-tert-butoxybiphenyl-2-carbonyl)amino]quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-	6.11 (d, 1 H); 3.04 (s, 0.9 H);	678

	pyridin-2-ylmethylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	2.99 (s, 2 H), 1.11 (s, 9 H)	
174	(S)-2-((4-tert-Butoxybiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.37 (d, 1 H); 1.14 (s, 9 H)	607
175	2-((4-tert-Butoxybiphenyl-2-carbonyl)-amino)quinoline-6-carboxylic acid benzhydrylamide	6.50 (d, 1 H); 1.15 (s, 9 H)	606
176	(S)-2-((4-Methylsulfonylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzyl)methylcarbamoyl]phenylmethyl]amide	6.14 (d, 0.3 H); 6.09 (d, 0.7 H); 2.91 (s, 0.9 H); 2.86 (s, 2.1 H); 2.41 (s, 3 H)	669
177	(S)-2-((4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid (methylcarbamoylphenylmethyl)amide	5.58 (d, 1 H); 2.86 (d, 3 H); 1.23 (s, 9 H)	571
178	(R)-2-(2-Cyclopentylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenylethyl)amide	6.41 (d, 1 H); 5.35 (m, 1 H); 3.41 (m, 1 H); 1.61 (d, 3 H)	464
179	(S)-2-(2-Cyclopentylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (carbamoylphenylmethyl)-amide	(CD ₃ OD) 6.43 (m, 2 H); 5.71 (s, 1 H); 3.38 (m, 1 H);	493
180	(S)-2-(2-Cyclopentylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (isopropylcarbamoylphenylmethyl)amide	5.65 (d, 1 H); 5.59 (d, 1 H); 4.00 (m, 1 H); 3.38 (m, 1 H); 1.07 (d, 3 H); 0.98 (d, 3 H)	535
181	(R)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenylethyl)amide	6.48 (d, 1 H); 5.40 (m, 1 H); 3.04 (m, 1 H); 1.66 (d, 3 H)	478
182	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (carbamoylphenylmethyl)-amide	5.75 (d, 1 H); 3.01 (m, 1 H)	507
183	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (isopropylcarbamoylphenylmethyl)amide	5.61 (d, 1 H); 4.15 (m, 1 H); 3.07 (m, 1 H); 1.20 (d, 3 H); 1.09 (d, 3 H)	549
184	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (tert-butylcarbamoylphenylmethyl)amide	5.69 (d, 1 H); 3.07 (m, 1 H); 1.31 (s, 9 H)	563
185	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid [(ethylmethylcarbamoyl)phenylmethyl]amide	6.10 (d, 0.5 H); 6.06 (d, 0.5 H); 3.06 (m, 1 H);	549

77
78

		3.01 (s, 1.5 H); 2.93 (s, 1.5 H); 1.15 (t, 1.5 H); 0.97 (t, 1.5 H)	
186	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid [(benzylmethylcarbamoyl)-phenylmethyl]amide	6.18 (d, 0.3 H); 6.14 (d, 0.7 H); 3.07 (m, 1 H); 2.95 (s, 0.9 H); 2.89 (s, 2.1 H)	611
187	3-(2-[(2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carbonyl]amino)-2-phenylacetyl]amino)-propionic acid benzyl ester	5.58 (d, 1 H); 5.05 (s, 2 H); 3.65 (m, 2 H); 3.04 (m, 1 H); 2.56 (m, 2 H)	669
188	(S)-2-(2-Cyclohexylbenzoylamino)-quinoline-6-carboxylic acid (phenylpyridin-2-yl-methyl)amide	6.40 (d, 1 H); 3.08 (m, 1 H)	541
189	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methoxy-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6.36 (d, 2 H); 3.81 (s, 3 H) s 9 H)	622
190	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methoxy-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl-methyl)-amide	3.81 (s, 3 H); 2.90 (s, 0.9H); 2.86 (s, 1.9 H); 1.15 (s, 9H)	710
191	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methoxy-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	3.40 (s, 3H); 3.03 (s, 0.9 H); 1.15 (s, 9 H)	692
192	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methoxy-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	4.47 (m, 2 H); 3.83 (s, 3 H); 1.16 (s, 9 H)	678
193	PF-02589043 (S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methoxy-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluoro-benzylcarbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	4.42 (m, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 1.16 (s, 9 H)	695
194	(S)-2-[(6-Methoxy-4-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl]-phenyl-methyl)-amide	3.77 (s, 3H); 2.88 (s, 0.9 H); 2.86 9s, 1.9 H); 2.26 (s, 3 H)	667
195	(S)-2-[(6-Methyl-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid[(methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.11 (m, 1 H); 3.02 (s, 1.2 H); 3.00 (s, 2.8 H)	688
196	(S)-2-[(6-Methyl-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6.36 (d, 1 H); 2.03 (s, 3 H)	617
197	(R)-2-[(6-Methyl-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide	5.34 dq, 1 H); 2.15 (s, 3 H)	554
198	(S)-2-[(6-Methyl-4-trifluoromethyl-biphenyl-2-	6.10 (m, 1 H);	706

	carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid(((4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	4.75 (m, 2 H); 2.90 (s, 1.1 H); 2.88 (s, 2.9 H)	
199	(R)-2-((4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6.35 (d, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.78 (s, 9 H)	605
200	(R)-2-((4-Isopropyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6.37 (d, 1 H); 2.20 (s, 3H); 1.10 (d, 6 H)	591
201	PF-02378810 (R)-2-((6,4-Dimethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amide	6.36 (d, 1 H); 2.30 (s, 3 H); 2.18 (s, 3H)	563
202	(S)-2-((4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.12 (m, 1 H); 4.78 (m, 2 H); 3.01 (s, 1.2 H); 2.99 (s, 1.8 H); 2.19 (s, 3H); 1.16 (s, 9H)	676
203	(S)-2-((4-Isopropyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.12 (m, 1 H); 4.74 (m, 2 H); 3.02 (s, 0.9 H); 2.99 (s, 2.1 H); 2.20 (s, 3H); 1.08 (d, 6H)	663
204	(S)-2-((6,4-Dimethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid ((methyl-pyridin-2-ylmethyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.14 (m, 1 H); 4.78 (m, 2 H); 3.01 (s, 1 H); 3.00 (s, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.17 (s, 3H)	634
205	(S)-2-((4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (((4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.13 (d, 0.25 H); 6.08 (d, 0.75 H); 2.90 (s, 0.75H); 2.85 (s, 2.5H)	693
206	(S)-2-((4-Isopropyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid(((4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.14 (d, 0.25 H); 6.08 (d, 0.75 H); 4.8 (s, 2 H); 2.87 (s, 0.75 H); 2.85 (s, 2.25 H); 2.18 (s, 3H)	679
207	(S)-2-((6,4-Dimethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid (((4-fluoro-benzyl)-methyl-carbamoyl)-phenyl-methyl)-amide	6.05 (m, 1 H); 4.9 (m, 2 H); 2.90 (s, 1 H); 2.86 (s, 2 H)	651
208	(R)-2-((4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid(1-phenyl-propyl)-amide	5.11 (dt, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.17 (s, 9 H)	558
209	(R)-2-((4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino)-quinoline-6-carboxylic acid(1-phenyl-ethyl)-amide	5.37 (m, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.63 (d, 3 H);	542

	amide	1.17 (s, 9H)	
210	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	5.82 (d, 1 H); 4.36 (d, 2 H); 2.20 (s, 1H); 1.17 (s, 9H)	679
211	(S)-2-[(6,4-Dimethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	5.78 (d, 1 H); 4.69 (dd, 1 H); 4.52 (dd, 1.2 H); 2.29 (s, 3 H); 2.17 (s, 3H)	620
212	(S)-2-[(6,4-Dimethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	5.79 (d, 1 H); 4.36 (d, 2 H); 2.28 (s, 3 H); 2.16 (s, 3H)	637
213	(S)-2-[(4-Isopropyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(4-fluorobenzylcarbamoyl)-phenyl-methyl]-amide	5.71 (d, 1 H); 4.41 (d, 2 H); 2.20 (s, 3 H); 1.11 (d, 6 H)	
214	(S)-2-[(4-Isopropyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	5.77 (d, 1 H); 4.65 (dd, 1 H); 4.50 (dd, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.16 (s, 6H)	648
215	(S)-2-[(4-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid [(phenyl-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-methyl)-amide	5.78 (d, 1 H); 4.66 (dd, 1 H); 4.50 (dd, 1 H); 2.21 (s, 3 H); 1.17 (s, 9H)	662

Solid Amorphous Dispersion Formulations

MTPI Dispersion Examples

5 Formulation Example 1

- The following process was used to form a spray-dried solid amorphous dispersion containing 25 wt% the compound of Example 1 ("Compound 1") and 75 wt% HPMCAS-HG (hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate AQOAT-HG available from Shin Etsu, Tokyo, Japan). First, a spray solution was formed containing 1.25 wt% of
- 10 Compound 1, 3.75 wt% HPMCAS-HG, and 95 wt% acetone as follows. Compound 1 and acetone were combined in a container and mixed for about 2 hours, allowing the compound to dissolve. Next, HPMCAS-HG was added directly to this mixture, and the mixture stirred for an additional 2 hours. This mixture was then passed through a filter with a screen size of 200 μ m, thus forming the spray solution.
- 15 The spray solution was pumped using a high-pressure pump to a spray drier (a Niro type XP Portable Spray-Drier with a Liquid-Feed Process Vessel ("PSD-1")), equipped with a pressure nozzle (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body) (SK 72 16). The PSD 1 was equipped with a 9-inch chamber extension. The chamber extension was added to the spray drier to increase the vertical length of the drier. The spray drier was
- 20 also equipped with a 316 stainless steel circular diffuser plate with 1/16-inch drilled holes, having a 1% open area. This small open area directed the flow of the drying gas to minimize product recirculation within the spray drier. The nozzle sat flush with the diffuser plate during operation. The spray solution was delivered to the nozzle at about 190 g/min at a pressure of 140 psig. The pump was followed by a pulsation dampener to
- 25 minimize pulsation at the nozzle. Drying gas (e.g., nitrogen) was delivered to the diffuser plate at a flow rate of 1800 g/min, and an inlet temperature of 105°C. The evaporated solvent and wet drying gas exited the spray drier at a temperature of 45°C. The spray-dried solid amorphous dispersion formed by this process was collected in a cyclone, then post-dried using a Gruenberg single-pass convection tray drier operating
- 30 at 40°C for 4 hours. The properties of the dispersion after secondary drying were as follows.

Formulation Table 1

Bulk Properties (After Secondary Drying)	Value
Bulk Specific Volume (cc/g)	4.9
Tapped Specific Volume (cc/g)	2.9
Hausner Ratio	1.7
Mean Particle Diameter (μm)	35
D ₁₀ , D ₅₀ , D ₉₀ (μm)	12, 31, 82
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.6
Residual Acetone (Before Secondary Drying)	2.1%
* 10 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₁₀ , 50 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₅₀ , and 90 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₉₀ .	

5

Formulation Example 2

A solid amorphous dispersion of 25 wt% of the compound of Example 1 ("Compound 1") and 75 wt% HPMCAS-HG was also prepared using a "mini" spray-drier. A spray solution was prepared by dissolving 25 mg Compound 1 and 75 mg HPMCAS in 20 g of acetone. The mini spray-drier consisted of an atomizer in the top cap of a vertically oriented 11-cm diameter stainless steel pipe. The atomizer was a two-fluid nozzle (Spraying Systems Co. 1850 fluid cap and 64 air cap) where the atomizing gas was nitrogen delivered to the nozzle at 70°C and a flow rate of 15 gm/min, and the solution to be spray dried was delivered to the nozzle at room temperature and a flow rate of 1.3 mL/min using a syringe pump. Filter paper with a supporting screen was clamped to the bottom end of the pipe to collect the solid spray-dried material and allow the nitrogen and evaporated solvent to escape.

20

Formulation Example 3

The following process was used to form a spray-dried solid amorphous dispersion containing 25 wt% of the compound of Example 135 ("Compound 135") and 75 wt% HPMCAS HG. First a spray solution was formed containing 9.89 g Compound

135 29.67 g HPMCAS-HG and 525.58 g acetone. The spray solution was added to a tank and pressurized using compressed nitrogen to pass the solution through a pressure-swirl atomizer (Schlick #2 pressure nozzle) located in a spray-drying chamber.

5 The spray-drying chamber consisted of three sections: a top section, a straight-side section, and a cone section. The top section had a diameter of 10.875 inches (27.6 cm), and was equipped with a drying-gas inlet and a spray-solution inlet. The top section also contained an upper perforated plate and a lower perforated plate for dispersing the drying gas within the spray-drying chamber. The upper perforated plate extended across the diameter of the top section and formed an upper chamber in
10 the top section of the spray-drying chamber. The upper perforated plate contained 0.0625-inch (0.16 cm) diameter holes at a uniform spacing of 0.5 inches (1.27 cm). The lower perforated plate extended across the diameter of the top section of the spray-drying chamber and formed a lower chamber of the top section of the spray-drying chamber. The lower perforated plate contained 0.0625-inch (0.16 cm) diameter holes at
15 a uniform spacing of 0.25 inches (0.64 cm). The drying gas entered the upper chamber in the top section through the drying-gas inlet and then passed through the holes in the upper perforated plate. The drying gas then entered the lower chamber and passed through the holes in the lower perforated plate. The drying gas then entered the straight side section of the spray-drying chamber.

20 The spray solution was fed to the spray-drying chamber through the spray-solution inlet. The pressure-swirl atomizer was mounted flush with the bottom of the lower perforated plate. The spray solution was then sprayed into the straight-side section of the spray-drying chamber. The straight-side section had a diameter of 10.5 inches (26.7 cm) and a length of 31.78 inches (80.8 cm). The flow rate of drying gas and spray solution were selected such that the atomized spray solution was sufficiently
25 dry by the time it reached the walls of the straight-side section that it did not stick to the walls.

30 The so-formed solid particles were collected in the cone section of the spray-drying chamber. The cone section had an angle of 58 degrees. The diameter of the cone section at the top was 10.5 inches (26.7 cm), and the distance from the top of

the cone section to the bottom was 8.625 inches (21.9 cm). At the bottom of the cone section was a 1-inch (2.54-cm) diameter outlet port.

The spray-dried particles, evaporated solvent, and drying gas were removed from the spray-drying chamber through the outlet port and sent to a cyclone separator where the spray-dried particles were collected. The evaporated solvent and drying gas were then sent to a filter for removal of any remaining particles before discharge.

To form the spray-dried dispersion, the spray solution was delivered to the nozzle at a pressure of about 140 psi and at a flow rate of about 37 g/min. Drying gas (nitrogen) entered the spray-drying chamber at a flow of about 425 g/min and an inlet temperature of about 111°C. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 45°C. The resulting solid amorphous dispersion was collected in a cyclone.

15 Formulation Example 4

A solid amorphous dispersion of 25 wt% of the compound of Example 135 ("Compound 135") and 75 wt% HPMCAS-HG was also prepared using a "mini" spray-drier using the procedures described for the dispersion of Formulation Example 2 with the following exceptions. The spray solution was prepared by dissolving 20 mg Compound 135 and 60 mg HPMCAS in 8 g of acetone. The atomizing gas was nitrogen delivered to the nozzle at 70°C and a flow rate of about 8 g/min, and the solution to be spray dried was delivered to the nozzle at room temperature and a flow rate of 0.65 mL/min using a syringe pump. Filter paper with a supporting screen was clamped to the bottom end of the pipe to collect the solid spray-dried material and allow the nitrogen and evaporated solvent to escape.

Formulation Example 5

A spray-dried solid amorphous dispersion containing 25 wt% of the compound of Example 114 ("Compound 114") and 75 wt% HPMCAS-HG was formed using the procedures outlined in Formulation Example 3 with the following exceptions. The spray solution was formed containing 10.897 g Compound 114, 32.7 g HPMCAS

and 579.26 g acetone. The spray solution was added to a tank and pressurized using compressed nitrogen to pass the solution through a pressure-swirl atomizer (Schlick #2 pressure nozzle) located in the spray-drying chamber as described above for Formulation Example 3.

- 5 To form the spray-dried solid amorphous, the spray solution was delivered to the nozzle at a pressure of about 150 psi and at a flow rate of about 38 g/min. Drying gas (nitrogen) entered the spray-drying chamber at a flow of about 425 g/min and an inlet temperature of about 115°C. The evaporated solvent and drying gas exited the spray drier at a temperature of 45°C. The resulting solid amorphous
10 dispersion was collected in a cyclone.

Formulation Example 6

- A solid amorphous dispersion of 25 wt% the compound of Example 114 ("Compound 114") and 75 wt% HPMCAS-HG was also prepared using a "mini" spray-
15 drier using the procedures outlined for Example 2 with the following exceptions. A spray solution was prepared by dissolving 20 mg Compound 114 and 60 mg HPMCAS in 8 g of acetone. The atomizing gas was nitrogen delivered to the nozzle at 70°C and a flow rate of about 8 g/min, and the solution to be spray dried was delivered to the nozzle at room temperature and a flow rate of 0.65 mL/min using a syringe pump. Filter paper
20 with a supporting screen was clamped to the bottom end of the pipe to collect the solid spray-dried material and allow the nitrogen and evaporated solvent to escape.

Biological Assays

- The utility of the compounds of the present invention as pharmaceutically active agents in the treatment of metabolic diseases (such as are detailed herein) in animals, particularly mammals (e.g. humans), is demonstrated by the activity of the compounds
25 of the present invention in conventional assays and the *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of the present invention can be compared with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels.
30 All of the compounds listed in the Examples section above were tested in either the Apo-B secretion inhibition assay or the MTP (canine) inhibition assay described below.

and the IC₅₀ values for these compounds were found to be less than 200 nM under the conditions of those assays.

Food Intake

5 Healthy young adult (1 to 3 years of age) male and female beagles (Marshall Farms, North Rose, New York, NY 14516) weighing 13–19 kg at the start of the treatment period are employed as test subjects.

10 The test compound is provided as a powder. The dosing solution, administered by oral gavage, is provided employing a Miglyol®/cremaphor/water 20/5/75 solution as the test vehicle. Miglyol® is available from Condea Vista Co., Cranford, NJ. The dosing solution is prepared at 0.5 to 2 mg/mL activity so that 0.5 mL is delivered per kg of body weight at dosages of 0.25 to 1 mg/kg. Following a seven-day acclimation period, a four- to seven-day evaluation study is effected.

15 The study consists of three groups of animals containing 2 male and 2 female dogs each. Each group of four animals is randomly assigned to receive 0.25, 0.5 or 1 mg/kg test compound. On Days 0 to 3 or 6, each dog receives the dosing solution administered as a single dose at Time 0 on each dosing day via a feeding tube. This is followed by a 10 mL water rinse to ensure total delivery of dosing solution. Each test animal is permitted *ad libitum* access to water and IAMS Mini-Chunks® (The Iams
20 Company, P.O. Box 14597, Dayton, OH) dry food each day during the study and approximately 0.5 to 1 hour post-dose.

25 Reduction in food intake is quantitated by weighing individual food bowls each day prior to feeding and at the end of each 24-hour consumption period during the acclimation period and again during the treatment period. The difference between the weight of the full bowl prior to feeding and the weight of the bowl and amount of food remaining at the end of the 24-hour consumption period represents the reduction in food intake attributable to the test compound.

Apo B Secretion Inhibition

The ability of the compounds of the present invention to inhibit the secretion of apo B can be determined using the following cell-based assay which measures the secretion of apo B in HepG2 cells.

- 5 HepG2 cells (ATCC HB-8065, Manassas, VA) are grown in Dulbecco's Modified Eagle's Medium plus 10% fetal bovine serum (Growth medium: Gibco, Grand Island, NY) in 96-well culture plates in a humidified atmosphere containing 5% carbon dioxide until they are approximately 70% confluent. Test compounds are dissolved at 10 mM in dimethyl sulfoxide (DMSO). From this stock, the initial dose concentration is prepared in
- 10 70% EtOH and subsequent serial dilutions made in 70%EtOH with DMSO at a concentration equivalent to the initial dilution. Dilutions of test compounds are prepared at 100x the desired final concentration and are added in triplicate to separate wells of a 96-well culture plate containing HepG2 cells. Forty hours later, growth medium is collected and assayed by specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Apo
- 15 B. Inhibitors are identified as compounds that decrease Apo B secretion into the medium. The ELISA assay for Apo B is performed as follows: Polyclonal antibody against human Apo B (Chemicon, Temecula, CA) is diluted 1:1000 in carbonate-bicarbonate buffer (Pierce, Rockford, IL) and 100 μ L are added to each well of a 96-well plate (NUNC Maxisorb, Rochester, NY). After 5 hours incubation at room temperature,
- 20 the antibody solution is removed and wells are washed four times with phosphate buffered saline (PBS)/0.05%Tween[®] 20 (Tween[®] 20 is available from Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI). Non-specific sites on the plastic are blocked by incubating wells for 1 to 1.5 hours in a solution of 0.5% (w/v) bovine serum albumin (BSA), 0.1% Tween[®] 20 made in PBS. One hundred microliters (100 μ L) of a 1:20 dilution of growth medium
- 25 from the HepG2 cells (made in 0.004% Tween[®] 20/1% BSA in PBS) are added to each well and incubated for 3 hours at room temperature. Wells are aspirated and washed four times (0.05% Tween[®] 20 in PBS) prior to adding 100 μ L of a 1/1000 dilution (~5 μ g/mL) of the secondary antibody: mouse anti-human Apo B (Chemicon, Temecula, CA). After 2 hours incubation at room temperature, this solution is aspirated and the
- 30 wells are again washed 4 times as above. One hundred microliters (100 μ L) of a 1:10,000 dilution (in PBS/1%BSA/0.1% Tween[®] 20) of peroxidase-conjugated affinitypure

goat anti-mouse IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME)) are then added to each well and incubated for 1 hour at room temperature. After aspirating, the wells are washed 4 times as above and 50 μ L of 1 step Ultra TMB (tetramethylbenzidine) ELISA reagent (Pierce, Rockford, IL) are added to each well and
5 incubated for 5 minutes. The reaction is stopped by the addition of 50 μ L of 2M H₂SO₄ and absorbance of each well is read at 450 nm. Percent inhibition is calculated using absorbance from vehicle-treated supernatants minus the absorbance from media alone as the total or 100% value. The percent inhibition at each concentration of test compound is imported into GraphPad Prism software and IC₅₀ values are determined.

10

MTP (canine) inhibition

This assay determines the ability of a compound to inhibit triglyceride transfer catalyzed by canine MTP. This assay is based on measuring the transfer rate of ¹⁴C from a donor liposome to an acceptor liposome (which is labeled with ³H).

15

(A) Canine hepatic microsomes isolation.

Canine microsomes are first isolated from canine liver by thawing frozen liver on ice and rinsing several times with 0.25 M sucrose. A 50% liver homogenate (w/v) is made in 0.25 M sucrose. The homogenate is diluted 1:1 with 0.25 M sucrose and
20 centrifuged at 10,000 g at 4°C for 20 minutes. The supernatant is saved. The pellet is re-suspended in a minimal volume of 0.25 M sucrose and re-centrifuged at 10,000 g for 20 minutes at 4°C. The supernatants are combined and centrifuged at 105,000g for 75 minutes at 4°C. The supernatant is discarded and the resulting microsomal pellet is saved. The microsomal pellet is re-suspended in a minimum volume of 0.25 M sucrose
25 and diluted to 3 mL per gram liver weight in 0.15M Tris-HCl, pH= 8.0. The resulting suspension is divided into 12 tubes and centrifuged at 105,000 g for 75 minutes. The resulting microsomal pellets are stored at -80°C until needed.

MTP is isolated by thawing the microsomal pellet tube and suspending it in 12 mL/tube of cold 50 mM Tris-HCl, 50mM KCl, 2 mM MgCl, pH=7.4 and slowly adding
30 1.2mL of a 0.54% deoxycholate pH=7.4 solution. After a 30-minute incubation on ice with gentle mixing, the solution is centrifuged at 105,000 g for 75 minutes at 4°C. The

supernatant containing soluble MTP is dialyzed for 2-3 days with 5 changes of assay buffer (15.0 mM Tris-HCl 40 mM NaCl 1mM EDTA, 0.02% NaN₃ pH=7.4)

(B). MTP activity assay reagents.

Donor liposomes are created by adding 447μM egg phosphatidylcholine (68μl/20mLs), 83μM bovine heart cardiolipin (169μl/20mLs) and 0.91μM [¹⁴C]triolein (110Ci/mol) (20μl/20mLs). The lipids are available in chloroform and are first dried under nitrogen and then hydrated in assay buffer to the volume needed. To create liposomes, lipids are sonicated for ~7 minutes. Lipids are centrifuged at 105,000 g for 2 hours and liposomes are harvested by removing the top ~80% of supernatant into separate tube.

Acceptor liposomes are created by adding 1.33mM egg phosphatidylcholine (404μl/40mLs), 2.6μM triolein (100μl/40mLs) and 0.5nM [³H]egg phosphatidylcholine (50Ci/mol) (10μl/40mLs). The lipids are available in chloroform and are first dried under nitrogen and then hydrated in assay buffer to the volume needed. To create liposomes, lipids are sonicated for ~20 minutes. Lipids are centrifuged at 105,000 g for 2 hours and are harvested by removing the top ~80% of supernatant into separate tube.

(C). MTP in vitro lipid transfer inhibition assay.

Appropriately diluted drug or control samples in 100μl assay buffer containing 5% BSA are added to reaction tubes containing assay buffer, 50μl donor liposomes, 100μl acceptor liposomes, and partially purified liver MTP. The tubes are vortexed and incubated on a tube shaker for 1 hour at 37°C to allow lipid transfer reaction to occur. Donor liposomes are precipitated by adding 300μl of a 50% (w/v) DEAE cellulose suspension in assay buffer to each tube. The tubes are centrifuged at ~1000 rpm to pellet resin. 400μl of supernatant is transferred into a scintillation vial with scintillation fluid and DPM counts for both [³H] and [¹⁴C] are determined. Triolein transfer is calculated by comparing the amount of [¹⁴C] and [³H] remaining in the supernatant to [¹⁴C] and [³H] in the original donor and acceptor liposomes, respectively.

$$\% \text{ Triolein Transfer} = ([^{14}\text{C}]\text{supernatant}/[^{14}\text{C}]\text{donor}) \times ([^3\text{H}]\text{acceptor}/[^3\text{H}]\text{supernatant}) \times 100$$

IC₅₀ values are obtained using standard methods and first order kinetic calculations.

83
84

Fat Absorption Inhibition

Healthy female CF1 mice (Charles River) weighing 18-20 grams upon arrival are employed as test subjects. The mice are housed in groups of 10 in standard caging, and are allowed to acclimate for one week prior to testing. Mice are fasted overnight in a
5 separate procedure room prior to testing. Each treatment group typically consists of 5 mice.

The test compounds are preferably provided as a powder in a glass vial. The dosing solution (0.10 ml/25g body weight) administered by oral gavage consists of an emulsion of Miglyol® 812 (20%), Cremaphor® (5%) and water (75%). An appropriate
10 volume of Miglyol® (available from Condea Vista Co., Cranford, NJ) is first added to the test compound, and the vial is vortexed for approximately 1 minute. The appropriate volume of Cremaphor is then added, and the vial is again vortexed as before. The appropriate volume of water is added, and an emulsion is formed by vortexing and briefly sonicating.

15 Hamster liquid diet (Bioserve F0739) (dose volume 0.5 ml/25g body weight) is prepared by adding (for every 10 mL needed) 2.5 grams liquid diet powder, 10 mL water and 5 microcuries glycerol-³H-oleate (Amersham TRA101) to a laboratory blender. The mixture is then blended at high speed for approximately 1 minute. The liquid diet is stored at 4°C until needed. Sample tubes are weighed (Falcon 15 ml polypropylene
20 conical). Three milliliters of 2.5N KOH is added to each tube.

Following overnight fasting, each mouse is dosed (see above volumes) with test compound followed immediately by liquid diet. Positive (a known potent MTP inhibitor) and negative control groups (vehicle) are included in each assay. One scintillation vial is sham-dosed every 30 mice in order to determine the activity of the initial bolus.

25 At two hours post dose the mice are euthanized by carbon dioxide inhalation, the abdominal cavity opened, and the small intestines removed and placed in the KOH conical tube. Each tube is then weighed. Tubes containing intestines are then placed in a 75°C water bath for 1.5-2 hours. Following saponification, the tubes are vortexed and 200 µL saponate placed in a 20 mL liquid scintillation vial. Samples are decolorized (for
30 30 minutes) by adding 200 µL of 30% (w/w) hydrogen peroxide. Each sample is neutralized by the addition of 200 µL of 3N HCL. Ten milliliters of Ready Safe®

(Beckman) liquid scintillation fluid are added and the samples are counted on a Beckman Coulter LS 6500 scintillation system.

The calculations are carried out as follows

weight of saponate = weight of tube (KOH + Intestine) – weight of empty tube

- 5 saponate fraction = $0.22 / \text{saponate weight}$ (density of the saponate = 1.1 g/mL, therefore the weight of the aliquot is equal to 0.22g)

total DPM for the entire intestine = DPM of sample/saponate fraction

The initial bolus DPM is calculated by averaging the counts from the sham-dosed scintillation vials

- 10 The fraction of bolus recovered from the intestine (percent recovery) = total DPM/ bolus count.

Percent recovery from each test group = average of percent recovery from each mouse

Interpretation of results

- 15 To compare efficacy of test compounds, an ED_{50} for intestinal fat absorption is calculated. The (average) percent triglyceride recovery (percent unabsorbed and remaining in the intestine) of the vehicle control group is adjusted to equal 0% and the (average) percent recovery of the compound control group is adjusted to equal 100%. The same calculations are applied to the percent recovery values obtained for test
- 20 compounds and an adjusted percent recovery is obtained ($\% \text{ recovery of the test sample} - \% \text{ recovery of vehicle control group} / (\% \text{ recovery of positive control group} - \% \text{ recovery of vehicle control group})$). An ED_{50} is then calculated by plotting a graph of compound concentration vs. adjusted percent recovery

Serum Triglyceride Lowering

Healthy female CF1 mice (Charles River) weighing 18-20 grams upon arrival are employed as test subjects. The mice are housed in groups of 10 in standard caging and were allowed to acclimate for one week prior to testing. Mice are fasted overnight in a
5 separate procedure room prior to testing. Each treatment group typically consists of 10 mice.

The test compound is preferably provided as a powder in a glass vial. The dosing solution (0.250mL/25g body weight) administered by oral gavage consists of an emulsion of Miglyol® 812 (40%), Cremaphor® (10%) and water (50%). An appropriate
10 volume of Miglyol® (available from Condes Vista Co. Cranford, NJ) is first added to the test compound, and the vial vortexed for approximately 1 minute. Next the appropriate volume of Cremaphor is added, and the vial again vortexed as previously. The appropriate volume of water is then added and an emulsion is formed by vortexing and briefly sonicating.

15 Following overnight fasting, each mouse is dosed (see above volumes) with test compound. At 1-hour post dose the mice are euthanized by carbon dioxide inhalation and blood collected for triglyceride quantitation.

Serum triglyceride values are quantitated using a colorimetric endpoint assay (Wako Triglyceride E kit # 432-4021) on a Spectra Max 250 plate reader with Softmax
20 Pro software. All samples are run in duplicate.

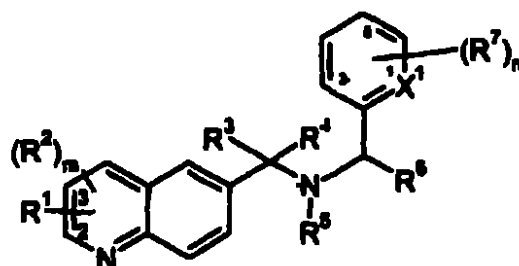
For comparison of triglyceride values, the percent change from control is calculated. The average triglyceride value of the test compound group is divided by the average triglyceride value of the vehicle group multiplied by 100 and then subtracted from 100%. The ED₂₅ value is then calculated by plotting a graph of compound concentration versus
25 percent change from control.

The relative values of the ED₂₅ for triglyceride lowering and the ED₂₅ for inhibition of intestinal fat absorption are used as a means to compare selectivity of the test compounds.

135

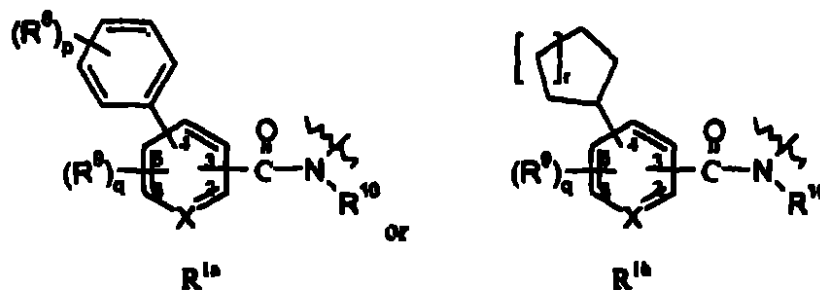
Claims

1 A compound of Formula (I)



(I)

wherein

R¹ is a group of the formula R^{1a} or R^{1b}

and is attached to the 2 or 3 position of the quinoline group of Formula (I);

m is an integer from 0 to 2

n is an integer from 0 to 4

p is an integer from 0 to 5

q is an integer from 0 to 3

r is a bond or an integer from 1 to 3

X is -N- or -C(R⁸)- where R⁸ is H or R⁸

X¹ is -N- or -C(R⁸)- where R⁸ is H or R⁷

- R^2 , R^7 , R^8 and R^9 are each independently selected from the group consisting of halo, -OH, -CN, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-, alkoxyalkyl-, having 2 to 4 carbon atoms, halo-substituted(C₁-C₄)alkyl-, halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy-, (C₁-C₄)alkylthio-, hydroxy(C₁-C₄)alkyl-, benzyloxy-, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkynyl, C(O)N(R⁶)(R¹¹),
 5 -N(R¹¹)C(O)R¹², -N(R¹¹)CO₂R¹², -N(R¹¹)S(O)_vR¹², -C(O)R¹, -CO₂R¹²,
 -OC(O)R¹², -SO-N(R⁶)(R¹¹) and -S(O)_vR¹²;
 each R⁶ is independently H or (C₁-C₄)alkyl;
 a is the integer 1 or 2;
 v is an integer from 0 to 2.
- 10 R^3 and R^4 are each H or are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group.
- R^8 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, -C(O)R¹, alkoxyalkyl-, having 2 to 4 carbon atoms, alkylthioalkyl-, having 2 to 4 carbon atoms and -SO₂R¹².
- 15 R^8 is (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, -OH and -CN, or
- R^8 is pyridyl, phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl-, in which the pyridyl and phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-, halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy-, halo, -OH and -CN, or
- 20 R^8 is (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, -CH₂N(R⁶)(R¹³), -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), -CO-R²⁰ or -CH₂-W-Y where W is -O- or -S- and
- Y is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl-, phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl-, where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -OC(O)R¹, -N(R¹¹)C(O)R¹² and -C(O)N(R⁶)(R¹¹); the (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents
- 30 Independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C₁-C₆)alkyl, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹² and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of the

phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl

-OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -C(O)OR¹² and -OR¹

each R¹¹ is independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₄)alkyl,
5 halo-substituted(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₃)alkoxy(C₂-C₄)alkyl- having 3 to 5 carbon atoms and (C₁-C₃)alkylthio(C₂-C₄)alkyl- having 3 to 5 carbon atoms

each R¹ is independently (C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl, where the (C₁-C₄)alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkoxy-, halo-, -OH, -CN, -CF₃ and -OCF₃,

10 R¹³ is selected from the group consisting of (C₃-C₆)alkyl, phenylmethyl-, -C(O)R¹⁶ and -S(O)₂R¹⁶

R¹⁴ is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl-, phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl-

where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents

15 independently selected from the group consisting of halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², CO₂R¹², -OC(O)R¹, -N(R¹¹)C(O)R¹ and -C(O)N(R⁵)(R¹¹); the (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C₁-C₆)alkyl, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ and -OR¹², and the phenyl
20 group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ and -OR¹²

R¹⁵ is selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, phenyl, phenyl(C₁-C₆)alkyl-,
25 pyridyl, pyridyl(C₁-C₆)alkyl-, -C(O)R¹² and -SO₂R¹², where the (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OH, -C(O)OCH₂C₆H₅, -C(O)OCH₂C(O)N(R⁵)(R¹¹), -C(O)OR¹³, -OC(O)R¹³, -N(R¹¹)C(O)R¹² and -C(O)N(R⁵)(R¹¹); and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl
30 group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃,

$-OR^{12}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$ and $-C(O)OR^{12}$ or

R^{15} is $-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$ where t is an integer from 2 to 4 and R^{17} and R^{18} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of $-O-$, $-S-$ and $-N(R^{19})-$ or

R^{14} and R^{15} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of $-O-$, $-S-$ and $-N(R^{19})-$

R^{19} is H, (C_1-C_6) alkyl or halo-substituted (C_1-C_6) alkyl

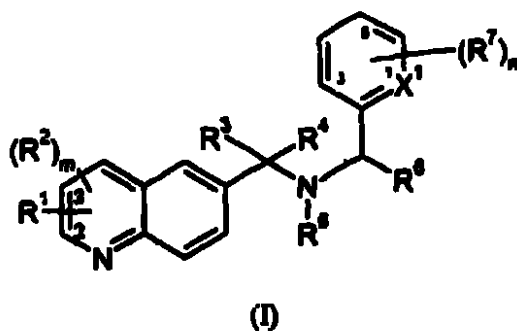
R^{18} is (C_1-C_6) alkyl, phenyl or phenyl (C_1-C_6) alkyl, where the (C_1-C_6) alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, $-CN$, (C_1-C_4) alkoxy, and (C_1-C_4) alkylthio, and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4) alkyl and (C_1-C_4) alkoxy, and

R^{20} is selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, phenyl and phenyl (C_1-C_6) alkyl, where the (C_1-C_6) alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-CO_2R^{12}$, $-OC(O)R^1$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ and $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$; the (C_3-C_7) cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C_1-C_6) alkyl, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ and $-OR^{12}$; and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$ and $-OR^{12}$

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug of said compound or said salt

139

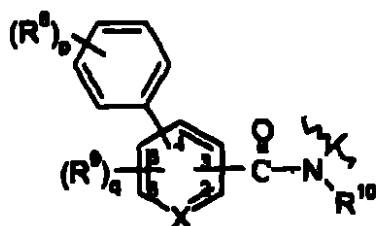
2 A compound of Formula (I)



5

wherein.

R^1 is a group of the formula



10

and is attached to the 2 or 3 position of the quinoline group of Formula (I)

m is an integer from 0 to 2

n is an integer from 0 to 4

p is an integer from 1 to 5

15 q is an integer from 0 to 3

X is $-N-$ or $-C(R^8)-$ where R^8 is H or R^8 .

X' is $-N-$ or $-C(R^9)-$ where R^9 is H or R^9 .

R^2 R^7 R^8 and R^9 are each independently selected from the group consisting of

halo $-OH$ $-CN$ $(C_1-C_4)alkyl$ $(C_1-C_4)alkoxy-$ $alkoxyalkyl-$ having 2 to 4 carbon atoms

20 halo-substituted $(C_1-C_4)alkyl-$ halo-substituted $(C_1-C_4)alkoxy-$ $(C_1-C_4)alkylthio-$

hydroxy(C₁-C₄)alkyl- (C₁-C₄)alkenyl (C₂-C₄)alkynyl -C(O)N(R⁹)(R¹¹) -N(R¹¹)C(O)R¹
 N(R¹¹)CO-R¹² -N(R¹¹)S(O)_sR¹- -C(O)R¹ -CO-R¹² -OC(O)R¹² and -SO-N(R⁹)(R¹¹)
 each R^c is independently H or (C₁-C₄)alkyl

s is the integer 1 or 2,

5 v is an integer from 0 to 2

R³ and R⁴ are each H or are taken together with the carbon atom to which they
 are attached to form a carbonyl group

R⁵ and R¹⁰ are each independently selected from the group consisting of H (C₁-
 C₄)alkyl, halo-substituted (C₁-C₄)alkyl (C₂-C₇)cycloalkyl -C(O)R¹ alkoxyalkyl- having 2
 10 to 4 carbon atoms alkylthioalkyl- having 2 to 4 carbon atoms and -SO₂R¹²

R⁶ is (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently
 selected from the group consisting of halo, -OH and -CN or

R⁶ is pyridyl phenyl or phenyl(C₁-C₆)alkyl- in which the pyridyl and phenyl group
 and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3
 15 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl halo-
 substituted (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- halo-substituted (C₁-C₄)alkoxy- halo, -OH
 and -CN or

R⁸ is (C₂-C₁₀)alkenyl (C₂-C₁₀)alkynyl -CH₂N(R⁹)(R¹³) -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)
 -CO-R²⁰ or -CH-W Y where W is -O- or -S- and

20 Y is selected from the group consisting of H (C₁-C₈)alkyl (C₂-C₇)cycloalkyl (C₂-
 C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the (C₁-C₈)alkyl group
 is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group
 consisting of halo, oxo, -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -C(O)OR¹² -OC(O)R¹²
 -N(R¹¹)C(O)R¹² and -C(O)N(R⁹)(R¹¹); the (C₂-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl
 25 moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents
 independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C₁-C₈)alkyl -OH -CN
 -CF₃ -OCF₃ -C(O)OR¹ and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of
 the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently
 selected from the group consisting of halo (C₁-C₈)alkyl

30 -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -C(O)OR¹ and -OR¹²

each R^{11} is independently selected from the group consisting of H, (C_1-C_4) alkyl, halo-substituted (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl, (C_1-C_3) alkoxy (C_2-C_4) alkyl- having 3 to 5 carbon atoms and (C_1-C_3) alkylthio (C_2-C_4) alkyl- having 3 to 5 carbon atoms.

each R^{12} is independently (C_1-C_4) alkyl or (C_2-C_7) cycloalkyl where the (C_1-C_4) alkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_4) alkoxy-, halo-, -OH, -CN, -CF₃ and -OCF₃.

R^{13} is selected from the group consisting of (C_2-C_6) alkyl, phenylmethyl-, -C(O) R^{14} and -S(O)₂ R^{14} .

R^{14} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl-, phenyl and phenyl (C_1-C_6) alkyl- where the (C_1-C_6) alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹, -C(O) R^1 , -CO₂ R^{12} , -OC(O) R^{12} , N(R^{11})C(O) R^{12} and -C(O)N(R^{11})(R^{11}); the (C_2-C_7) cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C_1-C_6) alkyl, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ and -OR¹² and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ and -OR¹.

R^{15} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, $(C-C_6)$ alkenyl, $(C-C_6)$ alkynyl, (C_2-C_7) cycloalkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, phenyl, phenyl (C_1-C_6) alkyl-, pyridyl, pyridyl (C_1-C_6) alkyl-, -C(O) R^{12} and -SO₂ R^{12} where the (C_1-C_6) alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OR¹², -C(O) R^1 , -C(O)OR¹, -OC(O) R^{12} , -N(R^{11})C(O) R^{12} and -C(O)N(R^{11})(R^{11}), and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃ and -OR¹² or

R^{16} is -(CH₂)_tN(R^{17})(R^{18}) where t is an integer from 2 to 4 and R^{17} and R^{18} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are

optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O-, -S- and -N(R¹⁶)- or

R¹⁴ and R¹⁵ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6
5 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O-, -S- and -N(R¹⁶)-.

R¹⁹ is H (C₁-C₄)alkyl or halo-substituted(C₁-C₄)alkyl

R¹⁸ is (C₁-C₆)alkyl phenyl or phenyl(C₁-C₄)alkyl- where the (C₁-C₄)alkyl group
10 is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, CN (C₁-C₄)alkoxy- and (C₁-C₄)alkylthio, and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₄)alkoxy- and

R²⁰ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl- phenyl and phenyl(C₁-C₄)alkyl- where the (C₁-C₄)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹- -CO-R¹² -OC(O)R¹ N(R¹¹)C(O)R¹- and -C(O)N(R⁶)(R¹¹); the (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl
15 moiety of the cycloalkylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, oxo, (C₁-C₄)alkyl -OH -CN -CF₃ -OCF₃ and -OR¹ and the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ and
20 -OR¹² a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug of said compound or said salt.

3 The compound of claim 1 in which X is -C(R^a)- and X¹ is -C(R^b)- R¹ is attached to the 2 position of the quinoline group R^a and R^b are each H the -C(O)N(R¹⁶)- moiety
30 in R¹ is attached to the 2 or 3 position of R¹ and the R⁶-bearing phenyl group or the (C₃-C₇)cycloalkyl group is attached to the 2 or 3 position of R¹ not occupied by

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$ or a pharmaceutically acceptable salt thereof

4 The compound of any of claims 1 through 3 in which each R^{11} is independently selected from the group consisting of H (C₁-C₄)alkyl and fluoro-substituted(C₁-C₄)alkyl- and each R^{12} is independently (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkoxy- and halo; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

5 The compound of any of claims 1 3 and 4 in which p is 1 or 2
10 m is 0 or 1 q is 0 or 1 and n is 0 or 1 the $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})-$ moiety in R^1 is attached to the 3 position of R^1 and the R^8 -bearing phenyl group or the (C₁-C₇)cycloalkyl group is attached to the 2 position of R^1 and
where m is 1 R^2 is selected from the group consisting of F Cl -CH₃ and -CF₃,
where q is 1 R^9 is selected from the group consisting of F Cl -CH₃ and -CF₃,
15 where n is 1 R^7 is selected from the group consisting of from halo, -OH, -CN (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- alkoxyalkyl- having 2 to 4 carbon atoms halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- and halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy-;

R^8 is selected from the group consisting of from halo, -OH (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy- alkoxyalkyl- having 2 to 4 carbon atoms halo-substituted(C₁-C₄)alkyl-
20 halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy- benzyl- (C₁-C₄)alkenyl and $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$

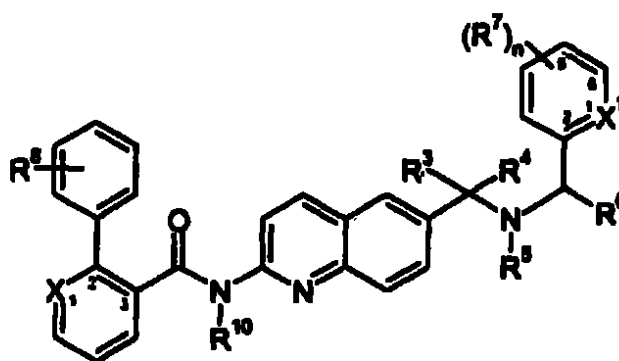
R^9 and R^{10} are independently selected from the group consisting of H (C₁-C₄)alkyl and halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- and

R^8 is (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, -OH and -CN or

25 R^8 is pyridyl phenyl or phenyl(C₁-C₄)alkyl- in which the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- (C₁-C₄)alkoxy- halo, -OH and -CN or

R^8 is -CH₂-W Y -CH₂N(R⁶)(R¹³), -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) or -CO₂R²⁰ where R^{13} is
30 phenylmethyl- -C(O)R¹⁶ or -S(O)₂R¹⁶, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

- 6 The compound of any of claims 1 through 5 in which p is 1 or 2
m is 0 or 1 q is 0 or 1 and n is 0 or 1 R¹ is R¹⁰ the -C(O)N(R¹⁰)- moiety in R¹ is
attached to the 3 position of R¹ and the R⁸-bearing phenyl group is attached to the 2
position of R¹ and,
- 5 where m is 1 R¹ is selected from the group consisting of F Cl, -CH₃ and -CF₃,
where q is 1 R⁸ is selected from the group consisting of F Cl, -CH₃ and -CF₃,
where n is 1 R⁷ is selected from the group consisting of from halo -OH -CN
(C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- alkoxyalkyl- having 2 to 4 carbon atoms, halo-
substituted(C₁-C₄)alkyl- and halo-substituted(C₁-C₄)alkoxy-
- 10 R⁸ is selected from the group consisting of from halo, -OH (C₁-C₄)alkyl (C₁-
C₄)alkoxy- alkoxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms halo-substituted(C₁-C₄)alkyl halo-
substituted(C₁-C₄)alkoxy-
- R⁹ and R¹⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-
C₄)alkyl and halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- and
- 15 R⁹ is (C₁-C₁₀)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently
selected from the group consisting of halo -OH and -CN or
- R⁹ is pyridyl phenyl or phenyl(C₁-C₄)alkyl- in which the phenyl group and the
phenyl moiety of the phenylalkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents
independently selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl halo-substituted(C₁-
20 C₄)alkyl- (C₁-C₄)alkoxy- halo, -OH and -CN or
- R⁹ is -CH₂-W Y -CH₂N(R⁹)(R¹³) -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) or -CO₂R²⁰ where R¹³ is
phenylmethyl- -C(O)R¹⁶ or -S(O)₂R¹⁶ or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 7 The compound of any of claims 1 through 6 in which n is 0 or 1 and where n is
- 25 1 R⁷ is selected from the group consisting of from F Cl Br (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy-
fluoro-substituted(C₁-C₄)alkyl- and fluoro-substituted(C₁-C₄)alkoxy- and
- R⁸ is selected from the group consisting of from F Cl Br (C₁-C₄)alkyl (C₁-
C₄)alkoxy- fluoro-substituted(C₁-C₄)alkyl- and fluoro-substituted(C₁-C₄)alkoxy- or a
pharmaceutically acceptable salt thereof
- 30
- 8 A compound of any of claims 1 through 7 of Formula (IA)



(IA)

- 5 where R^5 and R^{10} are independently H or $-CH_3$,
 n is 0 or 1 and where n is 1 R^7 is selected from the group consisting of Cl (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- and $-CF_3$, R^8 is selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy- and $-CF_3$ and is attached at the 4 position of the phenyl ring in Formula (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof

10

- 9 The compound of any of claims 1 through 8 in which R^6 is (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo and $-OH$, and R^3 and R^4 are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group, n is 0 or 1 and where n is 1 R^7 is selected from the group consisting of Cl $-CF_3$, $-CH_3$, and $-OCH_3$ and is attached at the 5 or 6 position of the X^1 -bearing ring in Formula (IA); and R^9 is selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- and $-CF_3$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15

- 10 The compound of any of claims 1 through 9 where R^6 is (C₁-C₃)alkyl and n is 0 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20

- 11 The compound of any of claims 1 through 8 in which R^6 is pyridyl, phenyl or phenyl(C₁-C₃)alkyl- in which the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the

group consisting of (C₁-C₄)alkyl halo-substituted(C₁-C₄)alkyl- (C₁-C₄)alkoxy- and halo, and R³ and R⁴ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group; n is 0 and R⁵ is selected from the group consisting of (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- and -CF₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

5

12 The compound of any of claims 1 through 8 and 11 where R⁶ is pyridyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof

13 The compound of any of claims 1 through 9 in which R⁶ is -CH-N(R^{6c})(R¹³),
 10 -CH₂-W Y or -CO₂R²⁰ R¹³ is -C(O)R¹⁶, R³ and R⁴ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group; n is 0; R² is -CF₃ or (C₁-C₄)alkyl and is attached at the 4 position of the phenyl ring, R¹⁰ is (C₁-C₆)alkyl W is O Y is selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl phenyl and phenylmethyl- where the Y phenyl group and the phenyl moiety of the phenylmethyl group are
 15 optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl (C₁-C₄)alkyl and -CF₃ and R²⁰ is (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl, -OH and -C(O)R¹⁷ or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20 14 The compound of any of claims 1 through 8 in which R⁶ is -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁶), and R³ and R⁴ are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a carbonyl group or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15 The compound of any of claims 1 through 8 and 14 in which n is 0 R¹⁴ is
 25 selected from the group consisting of H (C₁-C₆)alkyl (C₃-C₇)cycloalkyl (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl- phenyl and phenyl(C₁-C₆)alkyl- where the R¹⁴ (C₁-C₆)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl -OH -OCF₃ and -OR¹² the R¹⁴ (C₃-C₇)cycloalkyl group and the cycloalkyl moiety of the cycloalkylalkyl group are
 30 optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl oxo, (C₁-C₄)alkyl -OH -CF₃ -OCF₃ and -OR¹² and

the R^{14} phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, -OH, $-CF_3$, $-OCF_3$ and $-OR^{12}$.

R^{15} is selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl-, phenyl, phenyl (C_1-C_6) alkyl-, pyridyl, pyridyl (C_1-C_6) alkyl-, $-C(O)R^{12}$ and SO_2R^{12} .

where the R^{16} (C_1-C_6) alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, oxo, -OH, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(O)OCH_2C(O)N(R^{17})(R^{18})$, $-C(O)OR^{12}$ and $-OR^{12}$ and

10 the R^{16} phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, -OH, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$ and $-C(O)OR^{12}$ or

R^{15} is $-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$ where t is an integer from 2 to 4 and R^{17} and R^{18} are
15 taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O-, -S- and $-N(R^{19})$ - or

R^{14} and R^{16} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached
20 to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms are optionally substituted with oxo and optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O-, -S- and $-N(R^{19})$ - and

R^{18} is H, (C_1-C_6) alkyl or halo-substituted (C_1-C_6) alkyl- or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 16 The compound of any of claims 1 through 8, 14 and 15 in which n is 0, R^8 is selected from the group consisting of (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- and $-CF_3$.

R^{14} is H or (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F and Cl.

R^{15} is selected from the group consisting of H (C₁-C₈)alkyl (C₃-C₈)cycloalkyl (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl- phenyl phenyl(C₁-C₈)alkyl- pyridyl and pyridyl(C₁-C₈)alkyl-

where the (C₁-C₈)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents

5 independently selected from the group consisting of F Cl oxo, -OH -OCF₃, -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ and -C(O)OR¹ and

the phenyl group and the phenyl moiety of the phenylalkyl group are optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅,

10 and -C(O)OR¹² or

R^{14} and R^{15} are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a heterocyclic ring containing 3 to 6 ring-atoms in which rings containing 5 or 6 ring-atoms optionally include an additional heteroatom moiety selected from the group consisting of -O- S- and -N(R¹⁶)- where R^{16} is (C₁-C₄)alkyl or F-substituted(C₁-C₄)alkyl-

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

17 The compound of any of claims 1 through 8 and 14 through 16 in which R^{14} is H or (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with 1 to 3 F atoms

R^{16} is selected from the group consisting of H (C₁-C₈)alkyl (C₃-C₈)cycloalkyl

20 (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyl phenyl(C₁-C₈)alkyl- pyridyl and pyridyl(C₁-C₈)alkyl-

where the R^{15} (C₁-C₈)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents

independently selected from the group consisting of F oxo -OH -OCF₃,

-C(O)OCH₂C₆H₅ and -C(O)OR¹ and

the phenyl moiety of the R^{16} phenylalkyl group is optionally substituted with 1 to 3

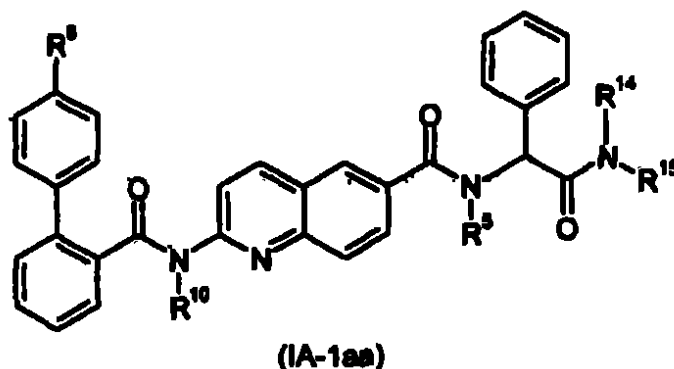
25 substituents independently selected from the group consisting of F Cl (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy- -OH -CF₃ -OCF₃, -C(O)OCH₂C₆H₅ and -C(O)OR¹² or a pharmaceutically acceptable salt thereof

18 The compound of any of claims 1 through 8 and 14 through 17 in which R^{14} is H

30 or (C₁-C₄)alkyl

R^{16} is selected from the group consisting of H (C₁-C₈)alkyl (C₃-C₈)cycloalkyl (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl- phenyl(C₁-C₄)alkyl- and pyridyl(C₁-C₄)alkyl- where the R^{16} (C₁-C₈)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F oxo -OH and -C(O)OR¹² and the phenyl moiety of the R^{16} phenylalkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F Cl (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy-, -OH -CF₃ -OCF₃ -C(O)OCH₂C₆H₅ and -C(O)OR¹² or a pharmaceutically acceptable salt thereof

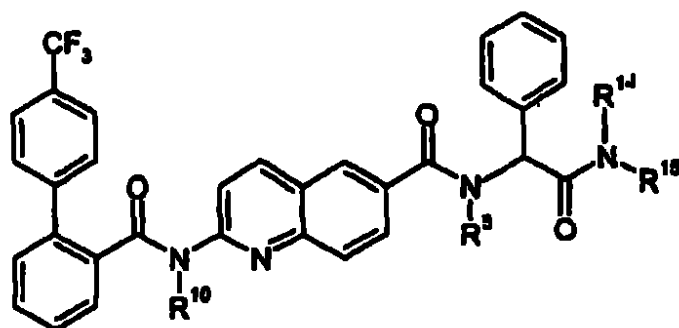
10 19 A compound of Formula (IA-1aa)



in which R^8 is selected from the group consisting of -CF₃, (C₁-C₄)alkyl (C₁-C₄)alkoxy benzyl (C₂-C₄)alkenyl and -S(O)_vR¹² in which v is 0 or 2 and R¹² is (C₁-C₄)alkyl. R^8 and R^{10} are independently H or -CH₃. R^{14} is H -CH₃ or -C₂H₅ and R^{15} is H (C₁-C₄)alkyl benzyl or 4-F-benzyl- where the R^{15} (C₁-C₄)alkyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F and -C(O)OR¹ in which R¹ is (C₁-C₄)alkyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof

20 The compound of claim 19 of Formula (IA-1a)

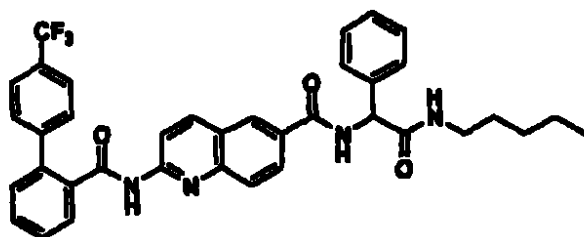
150



(IA-1a)

5 in which R^{15} is H or (C_1-C_6) alkyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof

21 The compound of the formula



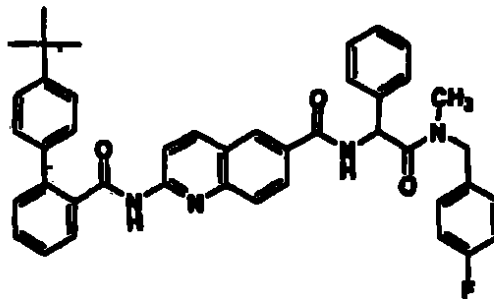
10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

22 The compound (S)-2-[(4-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentylcarbamoyl-phenyl-methyl)-amide or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15

23 The compound of the formula



5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

24 The compound (S)-2-((4-tert-Butylbiphenyl-2-carbonyl)amino)quinoline-6-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof

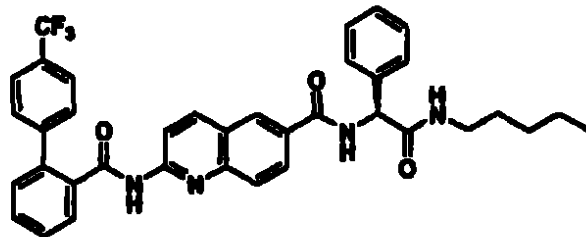
10

25 A pharmaceutical composition which comprises a compound of any of claims 1 through 24 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier

15 26 The composition of claim 25 further comprising at least one additional pharmaceutical agent where said additional pharmaceutical agent is an antihypertensive agent, an anti-inflammatory agent, a lipid-lowering agent, a cholesterol-lowering agent, an antidiabetes agent or an anti-obesity agent.

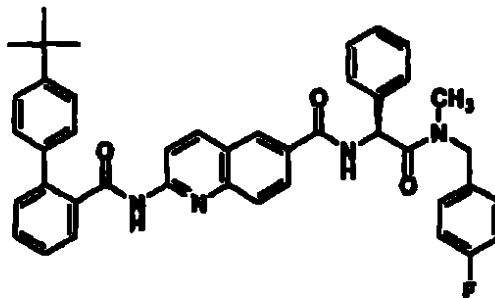
20 27 A method of treating obesity in an animal which comprises administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1 through 24 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 28 A method of treating obesity in an animal which comprises administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof

29 A method of treating obesity in an animal, which comprises administering to an
5 animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound of
the formula

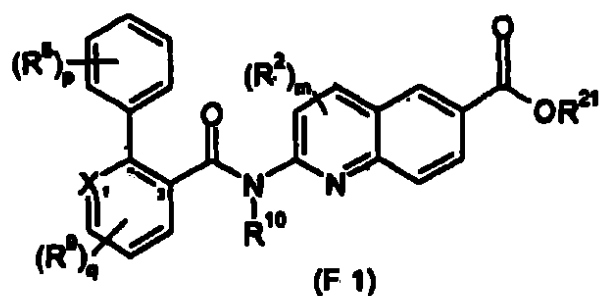


or a pharmaceutically acceptable salt thereof

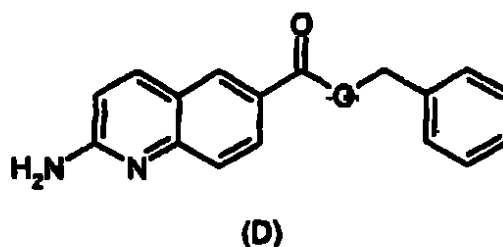
10 30 The method of claim 27 28 or 29 in which said compound or pharmaceutically acceptable salt is administered in combination with at least one additional pharmaceutical agent.

31 The method of claim 30 in which said additional pharmaceutical agent is an anti-
15 obesity agent

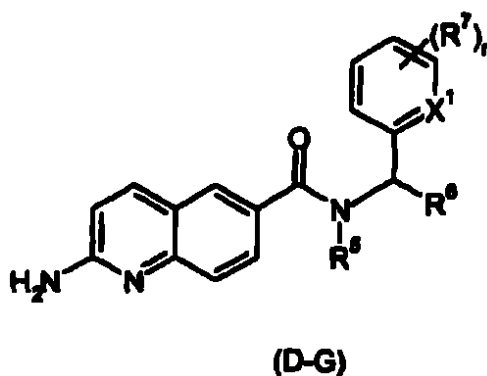
32 A compound of Formula (F 1)



wherein R , R^2 , R^8 , R^{10} , X , m , p , and q are as defined in claim 1 and $-OR^{21}$ is a leaving
 5 group that is displaceable with $-OH$ under conditions of acid- or base-catalyzed
 hydrolysis or $-OR^{21}$ is $-OH$ or a salt of the compound where $-OR^{21}$ is $-OH$,
 or of Formula (D)



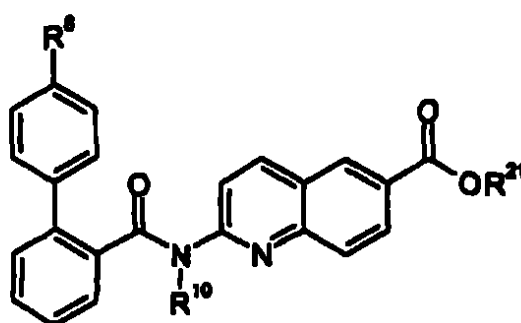
10 or of Formula (D-G)



wherein R^5 , R^6 , R^7 , X^1 and n are as defined in claim 1

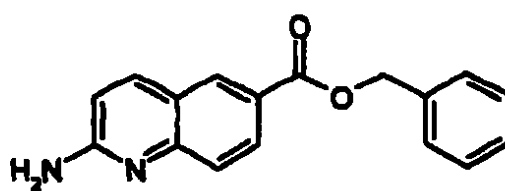
94
45

33 The compound of claim 32 of Formula (F 1)



(F 1)

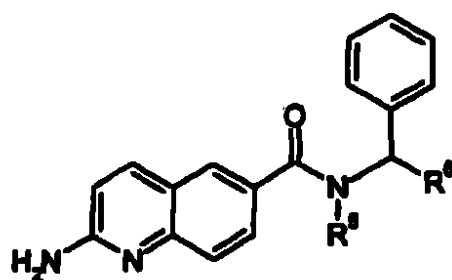
where R^8 is $-CF_3$ or (C_1-C_4) alkyl and R^{21} is H (C_1-C_4) alkyl or benzyl or R^1 is H or a salt of the compound where R^1 is H or of Formula (D)



(D)

or of Formula (D-G₁)

155

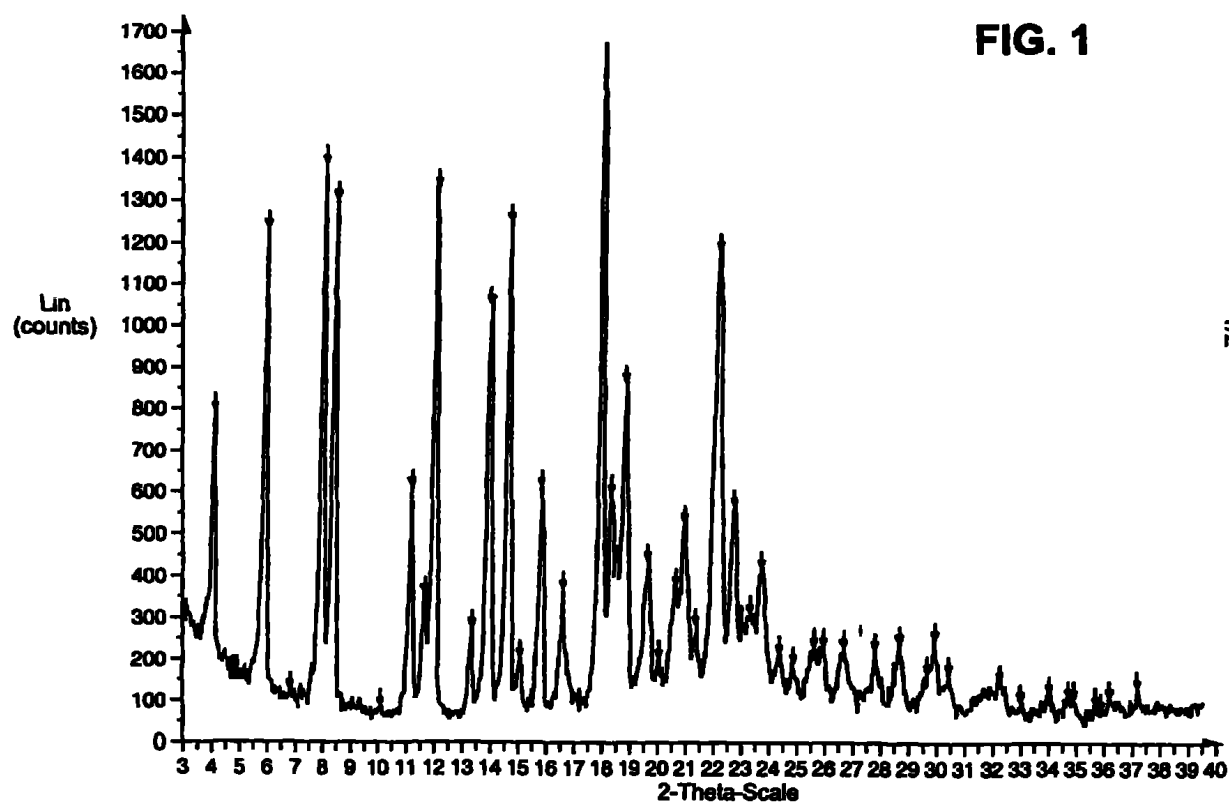
(D-G₁)

wherein R⁸ is (C₁-C₈)alkyl, 2-pyridyl or -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) in which R¹⁴ is H, -CH₃ or -C₂H₅ and R¹⁵ is (C₁-C₈)alkyl, benzyl or 4-fluorobenzyl

W0 200400373

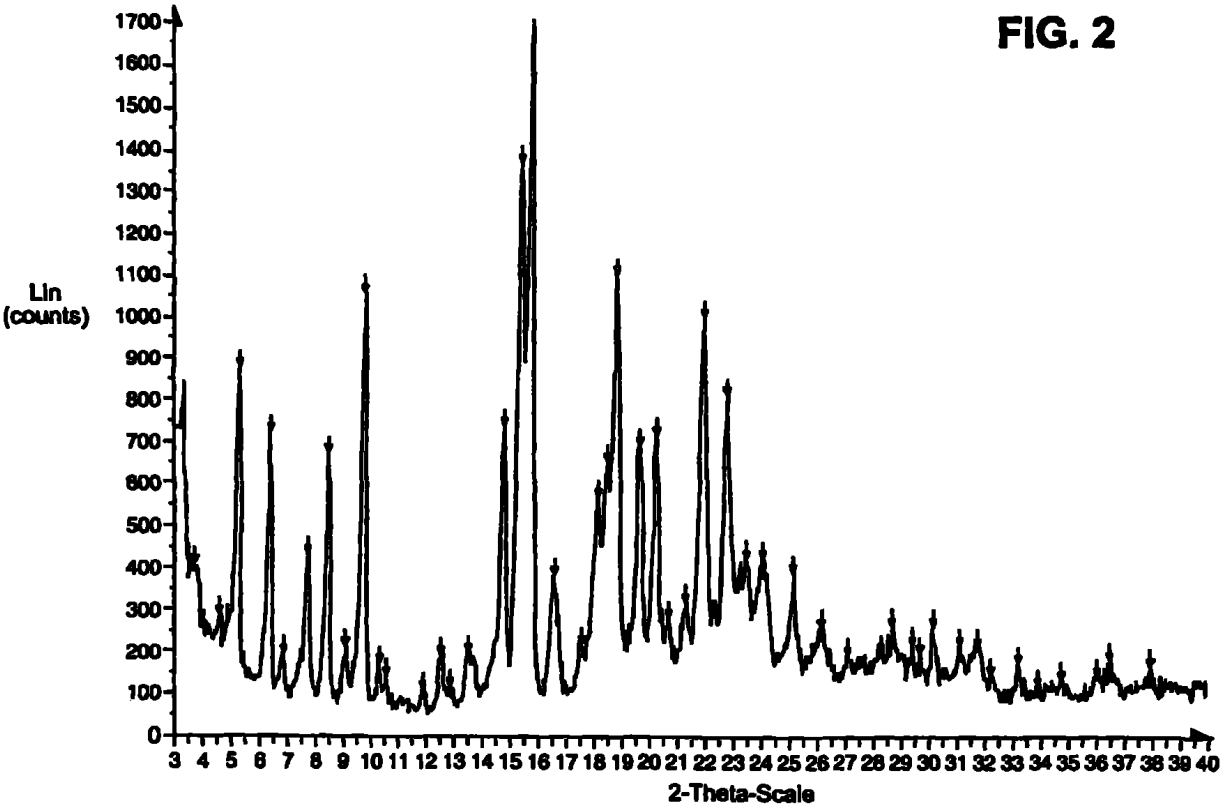
1/2

PCT/IB2004/00167



85

FIG. 2



2/2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D215/48 A61K31/47 A61K31/4709 A61P3/04
A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 099 701 A (PFIZER PRODUCTS INC) 16 May 2001 (2001-05-16) the whole document	1-33
P,Y	EP 1 447 402 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 18 August 2004 (2004-08-18) the whole document	1-33
Y	& WO 03/035624 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD, ISHIHARA, YUJI, KAMATA, MAKOTO, TAKEK) 1 May 2003 (2003-05-01)	1-33
P,Y	WO 2004/056775 A (PFIZER PRODUCTS INC, BERTINATO, PETER, MADDOX, TODD, MICHAEL) 8 July 2004 (2004-07-08) the whole document	1-33
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document not published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2005

Date of mailing of the international search report

05/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 29116 München 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-78) 340-2540, Tx. 31 851 upo nl,
Fax. (+31-78) 340-2016

Authorized officer

Zellner A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Classification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2004/056777 A (PFIZER PRODUCTS INC BERTINATO, PETER, BRONK, BRIAN, SCOTT, CHENG, HEN) 8 July 2004 (2004-07-08) the whole document	1-33

98 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000167

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 27-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/000167

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1099701	A	16-05-2001	BR 0005322 A CA 2325358 A1 EP 1099701 A1 JP 3524868 B2 JP 2001139555 A MX PA00011105 A US 2002132806 A1 US 6369075 B1	17-07-2001 10-05-2001 16-05-2001 10-05-2004 22-05-2001 23-05-2002 19-09-2002 09-04-2002
EP 1447402	A	18-08-2004	BR 0213521 A CA 2464981 A1 EP 1447402 A1 MX PA04003809 A SK 2242004 A3 CN 1585751 A CZ 20040634 A3 WO 03035624 A1 JP 2004059567 A	19-10-2004 01-05-2003 18-08-2004 30-07-2004 03-11-2004 23-02-2005 13-10-2004 01-05-2003 26-02-2004
WO 03035624	A	01-05-2003	BR 0213521 A CA 2464981 A1 CN 1585751 A CZ 20040634 A3 EP 1447402 A1 WO 03035624 A1 JP 2004059567 A MX PA04003809 A SK 2242004 A3	19-10-2004 01-05-2003 23-02-2005 13-10-2004 18-08-2004 01-05-2003 26-02-2004 30-07-2004 03-11-2004
WO 2004056775	A	08-07-2004	AU 2003286347 A1 WO 2004056775 A1 US 2004132779 A1	14-07-2004 08-07-2004 08-07-2004
WO 2004056777	A	08-07-2004	AU 2003286311 A1 WO 2004056777 A1 US 2004132745 A1	14-07-2004 08-07-2004 08-07-2004

98-
49

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71 1)
De AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
FULLER, Grover, F , Jr
c/o Lawrence Jackie
PFIZER Inc MS 8260-1615
Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de America

Sello de Recibido 16 de mayo de 2006 Pfizer Inc Departamento de
Patentes Groton

Fecha de expedición 12 05 2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC25932A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000167
Fecha de presentación internacional 24 01 2005
Fecha de prioridad 04 02 2004
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

- 1 Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto acompañado si procede, de sus anexos
- 2 Se transmite una copia del presente informe y, si procede de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas
- 3 Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas

4 RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o mas tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301)

98
100

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluya la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada.

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) solo servirán a los efectos del examen preliminar internacional y que todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D 80298 - Munich
Tel +49 89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49-89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado Ambroa, J R
Tel + 49 89 2399 8012

C

182
D

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario PC25932A
Solicitud Internacional No PCT/IB2005/000167
Fecha de presentación internacional 24 01 2005
Fecha de prioridad 04 02 2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación
nacional e IPC INV C07D 401/12, C07D 215/48, A61K 31/47, A61K
31/4709 A61P 3/04 A61P 9/10
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

- 1 El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36
- 2 Este REPORTE consta de un total de 7 hojas incluida la presente hoja de portada
- 3 Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden
 - a ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70 16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT)
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario
 - b ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802)

101

4 El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invencion |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda 21 02 2005
Fecha de elaboración de este reporte 12 05 2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel +49-89 2399 - 0, Tx 523656 epmu d
Fax +49-89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado Zellner, A
Tel + 49 89 2399

3

Recuadro I Base de este informe

1 Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe esta basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma que es el de una traducción proporcionada a los fines de
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12 3 y 23 1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55 2 y/o 55 3)

2 Por lo que respecta a los elementos* de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*

Descripción, Páginas

1 - 134 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 33 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1/2 2/2 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de

- ☐ la descripción paginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

mas alla de la divulgacion de la invencion tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70 2(c))

- ☐ la descripción páginas
- ☐ las reivindicaciones Nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig
- ☐ la lista de secuencias (especificar)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar)

* Si se utiliza el punto 4 algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro No III Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1 Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional
- ☒ a las reivindicaciones Nos 27-31

debido a que

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos 27-31 en cuestión se refieren al objeto respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique)

ver hoja separada

- ☐ a descripción reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique)
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estandar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que

La lista en papel ☐ no se presento

124
105

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presento

☐ no cumple con la norma estandar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleotidas y/o de aminoácidos si unicamente se han presentado en formato legible por ordenador no cumplen con los requisitos tecnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles

Recuadro No V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial. anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1 Declaracion

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones 1-33
	No	Reivindicaciones

Nivel Inventivo (NI)	Si	Reivindicaciones
	No	Reivindicaciones 1-33

Aplicacion Industrial (AI)	Si	Reivindicaciones 1-26 32 33
	No	Reivindicaciones

2 Citas y explicaciones (Regla 70 7)

ver hoja separada

Recuadro No VI Ciertos documentos citados

1 Ciertos documentos publicados (Regla 70 10)

y/o

2 Divulgaciones no escritas (Regla 70 9)

Ver hoja adjunta

105
106

Recuadro No VII Ciertos defectos en la Solicitud Internacional

Los siguientes defectos en la forma o contenidos de la solicitud internacional han sido anotados

ver hoja separada

Recuadro No VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción

ver hoja adjunta

5

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL –
HOJA ANEXA**

Solicitud internacional No PCT/IB2005/000208

~~106~~
106
107

1 Los siguientes documentos (D) a los que se refiere esta comunicación la numeración será agregada en el resto del procedimiento

- D1 EP A 1 099 701 (PRODUCTOS PFIZER INC) 16 de Mayo de 2001 (2001 05 16)**
- D2 EP A 1 447 402 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 18 de Agosto de 2004 (2004 08-18)**
- D3 WO 03/035624**
- D4 WO 2004/056775 A (PRODUCTOS PFIZER INC BERTINATO PETER MADDUX TODD MICHAEL) 8 de Julio de 2004 (2004 07 08)**
- D5 WO 2004/056777 A (PRODUCTOS PFIZER INC BERTINATO PETER BRONK BRIAN SCOTT CHENG HEN) 8 de Julio de 2004 (2004-07 08)**

2 D2 es el miembro de la familia Europea de D3 (el cual está en Japonés) y es también considerado en este reporte la fecha de publicación es después de la fecha de prioridad de la presente solicitud Se asume que el contenido de D2 es idéntico al contenido de D3

3 La solicitud narra los compuestos sustituidos de quinolina y su uso farmacéutico

Punto V

4 Novedad (Art 33(2) del PCT)

Los documentos citados divulgan compuestos de los cuales los compuestos presentes reivindicados difieren en por lo menos una característica estructural i.e La posición de los sustituyentes en el radical quinolina (D1 [32] [37] D2 ejemplos 22 249) Novedad por la materia de las reivindicaciones 1 31 pueden ser reconocidas Desde que los compuestos citados no divulguen tampoco sobre los compuestos de la reivindicación 32 independiente la solicitud cumple con los requerimientos del Art 33(2) del PCT

5 Nivel inventivo (Art 33(3) del PCT)

Los documentos D1 y D2/D3 relacionados en el mismo campo técnico como la presente solicitud i.e el uso de los compuestos de quinolina para el tratamiento o prevención de la obesidad El documento D1 puede ser considerado como el representante más relevante en el estado del arte La diferencia entre los compuestos recientemente reivindicados y los compuestos

107
108

divulgados en equivalencia [32] [37] del documento D1 no parece llevar a ningún efecto técnico en particular. Para que el problema sea resuelto debe solo ser considerado así para dar alternativa a los compuestos de aquellos divulgados en el documento D1 los cuales tienen efectos similares. Los documentos de la presente solicitud no deberían aparecer en el documento para dar evidencia que un efecto puede de hecho ser alcanzado por substancialmente todos los compuestos reivindicados. No es mostrado creíblemente así que el problema técnico está resuelto tal y como es sin embargo necesariamente para conocer la presencia de un nivel inventivo. Además la disposición de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para resolver el problema técnico anterior es considerado obvio con respecto al arte previo citado. Comenzando desde la divulgación del documento D1 (compuestos en el párrafo [32] [37]) la persona experta puede esperar proveer compuestos futuros para el mismo propósito el cual difiere sólo aparentemente en estructura. El intercambio del átomo de nitrógeno del radical quinolina con el CH en posición 8 ventajas a compuestos que se caen dentro del presente alcance. Debería parecer que tal intercambio es considerado una manera obvia para la persona experta para dar compuestos alternativos. El mismo razonamiento aplica al documento D2 (compuestos 22-249). Desde que la presencia de un átomo de hidrógeno en el documento D2 en vez de un anillo fenil o piridil de acuerdo a la presente solicitud parece no tener efecto (lo que por lo menos todavía no ha sido demostrado) en las propiedades terapéuticas de los compuestos resultantes tales como diferencia estructural sólo puede ser considerada una alternativa obvia. Incluso más porque las diferencias estructurales de los compuestos cubiertos por el alcance reivindicado son mucho más grandes (vea las definiciones de los sustituyentes) sin cambios aparentes las propiedades de esos compuestos reivindicados. La materia de la presente reivindicación 1 no es considerada así basada en un nivel inventivo dentro del significado del Artículo 33(3) del PCT.

Las reivindicaciones independientes 25, 27 y 28 también como las reivindicaciones dependientes allí no parecerían contener materia adicional el cual puede ser tomado como una base para conocer la presencia de un nivel inventivo. La reivindicación independiente 32 reivindica intermedios usados en un proceso para la preparación de compuestos de acuerdo con la Reivindicación 1. Desde que su patentabilidad dependa de la patentabilidad de compuestos de la fórmula I tampoco son considerados inventivos.

3

La presente solicitud no cumple los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT.

7 Aplicación industrial (Art. 33(4) del PCT)

Puede ser reconocido por las reivindicaciones 1, 26, 32 y 33.

Punto VI

Los documentos D2, D4 y D5 fueron publicados después de la fecha de prioridad de la presente solicitud pero antes la fecha de presentación internacional. Su contenido debería ser considerado que forma parte del estado del arte si la prioridad de la presente solicitud fuese encontrada inválida.

108
109

Punto VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1 (a)(ii) del PCT el fondo del arte relevante revela en el documento D1 y D3 que nos son mencionados en la descripción ni están esos documentos identificados en los mismos

Punto VIII

El término profármaco no es considerado apropiado para definir la materia en una reivindicación porque ésta no le permite a la persona con experiencia determinar qué características son necesarias para mejorar la función indicada. Así no es claro qué los compuestos específicos caen al alcance de dichos términos. Los requerimientos del Artículo 6 del PCT con respecto a la claridad no son conocidos

7

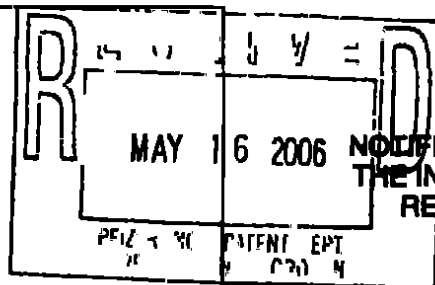
PATENT COOPERATION TREATY

Kennedy
~
110

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To

FULLER Grover F Jr
CO LAWRENCE Jackie
Pfizer Inc MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing
(day/month/year)

12 05 2006

Applicant's or agent's file reference
PC25932A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/000167

International filing date (day/month/year)
24 01 2005

Priority date (day/month/year)
04.02 2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC

The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes if any established on the international application

- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed invention is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate for example to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 0 Tlx 523858 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Authorized Officer

Ambrosia J R
Tel. +49 89 2399-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25932A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/IB2005/000167		International filing date (day/month/year) 24 01 2005	Priority date (day/month/year) 04 02 2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV C07D401/12 C07D215A8 A61K31A7 A61K31A709 A61P304 A61P9/10				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC				
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2 This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets as follows. ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in electronic form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4 This report contains indications relating to the following items. ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 21 02 2005		Date of completion of this report 12 05 2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4485		Authorized officer Zellner A Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/B2005/000167

112

Box No. 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as 'originally filed' and are not annexed to this report)*

Description Pages

1-134 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 as originally filed

Drawings, Sheets

1/2-2/2 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos.
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos.
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies some or all of these sheets may be marked superseded *

112
113

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

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application.
 - ☒ claims Nos. 27-31
because
 - ☒ the said international application or the said claims Nos. 27-31 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C. bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

3

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No
PCT/B2005/000167

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-33
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1-33
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 26 32 33
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1 Certain published documents (Rule 70 10)

and / or

2 Non-written disclosures (Rule 70 9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

- 1 The following documents (D) are referred to in this communication the numbering will be adhered to in the rest of the procedure

D1 EP A 1 099 701 (PFIZER PRODUCTS INC) 16 May 2001 (2001-05-16)

D2 EP A-1 447 402 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 18 August 2004 (2004-08-18)

D3 WO 03/035624

D4 WO 2004/056775 A (PFIZER PRODUCTS INC BERTINATO, PETER, MADDUX TODD, MICHAEL) 8 July 2004 (2004-07-08)

D5 WO 2004/056777 A (PFIZER PRODUCTS INC BERTINATO, PETER BRONK BRIAN, SCOTT CHENG, HEN) 8 July 2004 (2004-07-08)

- 2 D2 is the European family member of D3 (which is in japanese) and is considered in this report although the date of publication is after the priority date of the present application It is assumed that the content of D2 is identical to the content of D3
- 3 The application relates to substituted quinoline compounds and their pharmaceutical use

item V

4 **Novelty** (Art 33(2) PCT)

3 The cited documents disclose compounds from which the presently claimed compounds differ in at least one structural feature, i.e. the position of the substituents on the quinoline moiety (D1 [32] [37], D2 examples 22, 249) Novelty for the subject-matter of claims 1-31 can be acknowledged Since the cited compounds do not disclose compounds of independent claim 32 either, the application fulfills the requirements of Art 33(2) PCT

5 **Inventive step** (Art 33(3) PCT)

Documents D1 and D2/D3 relate to the same technical field as the present

116 X5

application i.e. the use of quinoline compounds for treating or preventing obesity Document D1 can be considered as to represent the most relevant state of the art The difference between the presently claimed compounds and compounds disclosed in par [32]-[37] of D1 does not appear to lead to a particular technical effect The problem to be solved can thus only be considered as to provide alternative compounds to those disclosed in D1 which have a similar effect The application documents presently on file would not appear to provide evidence that an effect can indeed be achieved by substantially all of the claimed compounds It is thus not credibly shown that the technical problem is solved which is however necessary in order to acknowledge the presence of an inventive step Furthermore, the provision of compounds according to claim 1 in order to solve the technical problem stated above is considered obvious with respect to the cited prior art Starting from the disclosure of D1 (compounds in paragraph [32] [37]) the skilled person can be expected to provide further compounds for the same purpose which differ only slightly in structure The exchange of the nitrogen atom of the quinoline moiety with the CH on position 8 leads to compounds falling within the present scope It would appear that such an exchange is to be considered an obvious way for the skilled person in order to provide alternative compounds The same reasoning applies to D2 (compounds 22, 249) Since the presence of a hydrogen atom in D2 instead of a phenyl or pyridyl ring according to the present application appears to have no effect (which has at least not yet been demonstrated) on the therapeutical properties of the resulting compounds such an additional structural difference can only be considered an obvious alternative Even more so because the structural differences of compounds covered by the claimed scope are much bigger (see the definitions of the substituents) without apparently changing the properties of those claimed compounds The subject-matter of present claim 1 is thus not considered based on an inventive step within the meaning of Art. 33(3) PCT

Independent claims 25 27 and 28 as well as claims dependent thereon would not appear to contain additional subject-matter which can be taken as a basis for acknowledging the presence of an inventive step either Independent claim 32 claims for intermediates used in a process for the preparation of compounds according to claim 1 Since their patentability depends on the patentability of compounds of formula I they are not considered inventive either

The present application thus does not fulfill the requirements of Art 33(3) PCT

7 Industrial applicability (Art 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1, 26, 32 and 33

item VI

Documents D2, D4 and D5 were published after the priority date of the present application but before its international filing date. Their content would be considered as forming part of the state of the art if the priority of the present application was found to be invalid.

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5 1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D3 is not mentioned in the description nor are these documents identified therein.

item VIII

3 The term prodrug is not considered suitable to define subject-matter in a claim because it does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said terms. The requirements of Art 6 PCT with respect to clarity are not met.

COMPUESTOS DE QUINOLINA SUSTITUIDOS

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de quinolina sustituidos y al uso de los mismos. Los presentes compuestos son inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y/o de la secreción de la apolipoproteína B (Apo B) y son útiles por ejemplo para el control del peso y para el tratamiento de la obesidad y de las enfermedades asociadas. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a procedimientos para tratar la obesidad la aterosclerosis y enfermedades relacionadas y/o afecciones con dichos compuestos usados solos o junto con otros agentes farmacéuticos incluyendo agentes de disminución de lípidos. Además la invención se refiere a ciertos procesos químicos e intermedios que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

Antecedentes de la invención

La obesidad es un asunto de salud pública muy importante a causa de su creciente prevalencia y de los riesgos de salud asociados con ella. Además la obesidad puede afectar a la calidad de vida de las personas a través de la movilidad limitada y resistencia física disminuida así como a través de la discriminación social académica y laboral.

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (BMI) que se correlaciona con la grasa corporal total y sirve como medida del riesgo de ciertas enfermedades. El BMI se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2).

118
119

Típicamente el sobrepeso se define como un BMI de 25-29.9 kg/m² y la obesidad se define típicamente como un BMI de 30 kg/m² o superior

Estudios recientes han descubierto que la obesidad y sus riesgos de salud asociados no sólo se limitan a los adultos sino que también afectan a
5 niños y adolescentes hasta un grado alarmante. Los factores de riesgo de una enfermedad cardíaca tales como colesterol elevado y presión sanguínea elevada aparecen cada vez con más frecuencia en niños y adolescentes con sobrepeso comparados con sujetos de peso normal de edad similar. Además la diabetes de tipo 2, considerada anteriormente una enfermedad de adultos
10 ha aumentado drásticamente en niños y adolescentes

Los riesgos para la salud relacionados con tener sobrepeso o ser obeso incluyen hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis, hiperlipidemia, dislipidemia, diabetes de tipo 2 (no dependiente de insulina), resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, enfermedad
15 cardíaca coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, cálculos biliares, coleliscistitis, colelitiasis, gota, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva y problemas respiratorios, enfermedad de la vesícula biliar, colitis, ciertas formas de cáncer (por ejemplo, endometrial de mama, próstata y colon) y trastornos psicológicos (tales como depresión, trastornos
20 alimentarios, imagen corporal distorsionada y baja autoestima)

Se ha informado que los inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) y/o de la secreción de Apo B son útiles en la reducción de la ingesta de alimento en mamíferos (publicación de la solicitud de patente Europea N° 1 099 438 A2) y para tratar la obesidad y las
25 enfermedades asociadas. Véanse por ejemplo las patentes de Estados

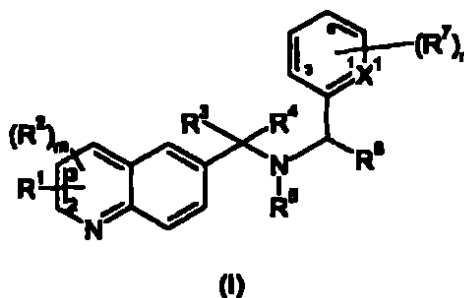
129
120

Unidos N° 5 919 795 6 369 075 6 121 282 5 712 279 5 968 950 6 066 653 y 6.492.365 publicaciones de solicitud de patente PCT N° WO 96/40640 WO 97/43257 WO 98/27979 WO 00/05201 WO 02/28835 y WO 03/002533 publicaciones de patente/solicitud Europea N° 0 584 446 B1 0 643 057 A1 y 1 099 701 A1 Wetterau y col Science 258 999-1001 (1992) y Wetterau y col Biochem Biophys Acta 875 610-617 (1986)

Aunque las investigaciones están en curso aún existe una necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para la obesidad y para reducir o prevenir la ganancia de peso

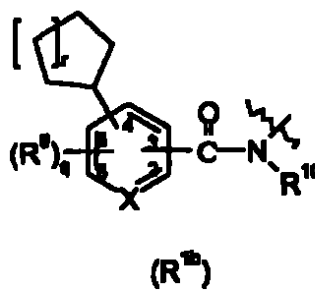
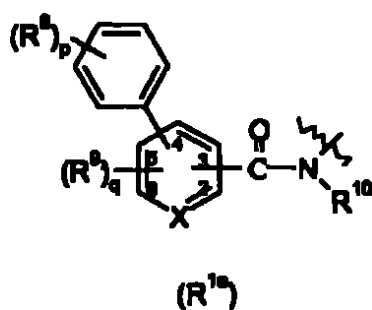
10 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



en la que

R^1 es un grupo de la fórmula R^{1a} o R^{1b}



y está unido a la posición 2 ó 3 del grupo quinolina de Fórmula (I)

m es un número entero de 0 a 2

n es un número entero de 0 a 4

p es un número entero de 0 a 5

5 q es un número entero de 0 a 3

r es un enlace o un número entero de 1 a 3

X es -N- o -C(R^a)- donde R^a es H o R⁶

X¹ es -N- o -C(R^b)- donde R^b es H o R⁷

R² R⁷ R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre el

10 grupo compuesto por halo -OH -CN alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)-
alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-alquilo (C₁-
C₄)sustituido- alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo- alquiltio (C₁-C₄)- benciloxi
hidroxi-alquilo (C₁-C₄)- alquenoilo (C₂-C₄) alquinilo (C₂-C₄) -C(O)N(R⁹)(R¹¹) -
N(R¹¹)C(O)R¹² -N(R¹¹)CO₂R¹² -N(R¹¹)S(O)_vR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -

15 OC(O)R¹² -SO₂N(R⁹)(R¹¹) y -S(O)_vR¹²

cada R⁶ es independientemente H o alquilo (C₁-C₄)

s es el número entero 1 ó 2

v es un número entero de 0 a 2

cada uno de R³ y R⁴ es H o se toman junto con el átomo de carbono al

20 que están unidos para formar un grupo carbonilo

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo
compuesto por H alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo
cicloalquilo (C₃-C₇) C(O)R¹² alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de
carbono alquiltioalquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y -SO₂R¹²

121
122

R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH y -CN o

R^6 es piridilo fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo piridilo y fenilo
5 y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo alcoxi (C_1-C_4)- alcoxi (C_1-C_4) sustituido con halo- halo -OH y -CN o

R^6 es alquenilo (C_2-C_{10}) alquinilo (C_2-C_{10}) $-CH_2N(R^9)(R^{13})$ -
10 $C(O)N(R^{14})(R^{15})$ $-CO_2R^{20}$ o $-CH_2-W-Y$ donde W es -O- o -S- e

Y se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por
15 halo oxo -OH -CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-OR^{12}$ $-C(O)R^{12}$ $-C(O)OR^{12}$ $-OC(O)R^{12}$ - $N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $-C(O)N(R^9)(R^{11})$ el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo (C_1-C_6) -OH -CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-C(O)OR^{12}$ y -
20 OR^{12} y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) -OH -CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-C(O)OR^{12}$ y $-OR^{12}$

cada R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto
25 por H alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo cicloalquilo (C_3-C_7)

alcoxi (C₁-C₃)-alquilo (C₂-C₄)- que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y alquilio (C₁-C₃)-alquilo (C₂-C₄) - que tiene de 3 a 5 átomos de carbono

5 cada R¹² es independientemente alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) donde el alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C₁-C₄)- halo -OH -CN -CF₃ y -OCF₃.

R¹³ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₃-C₆) fenilmetilo- -C(O)R¹⁸ y -S(O)₂R¹⁸.

10 R¹⁴ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)- fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y el resto
15 cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo (C₁-C₆) -OH -CN -CF₃, -OCF₃ y -OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
20 el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆)- -OH -CN -CF₃, -OCF₃ y -OR¹²

R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₆) alquenilo (C₂-C₆) alquinilo (C₂-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquil (C₃-C₇)- alquilo (C₁-C₆) fenilo fenil-alquilo (C₁-C₆)- piridilo piridil-alquilo (C₁-C₆)- -
25 C(O)R¹² y -SO₂R¹² donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente

123
124

- sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² - C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ -C(O)OCH₂C(O)N(R⁹)(R¹¹) -C(O)OR¹² OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo
- 5 fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆)- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)OH - C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o
- R¹⁵ es -(CH₂)_tN(R¹⁷)(R¹⁸) donde t es un número entero de 2 a 4 y R¹⁷ y
- 10 R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y -N(R¹⁸)- o
- 15 R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y N(R¹⁸)-
- 20 R¹⁸ es H alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆) sustituido
- R¹⁸ es alquilo (C₁-C₆) fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₄)- donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -CN alcoxi (C₁-C₄)- y alquiltio (C₁-C₄) y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo
- 25 fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes

124
125

seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)- y

R²⁰ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)- fenilo y fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² -N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁶)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo, oxo alquilo (C₁-C₆) -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆)- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹²

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal

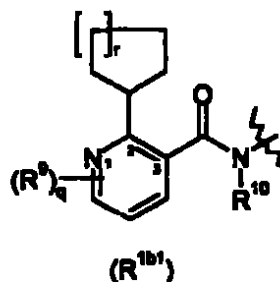
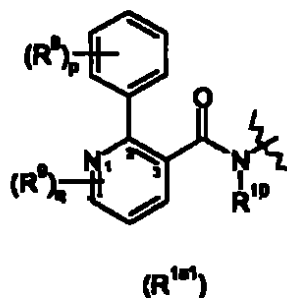
Preferiblemente X es -C(R^a)- y X¹ es -N- o -C(R^b)- más preferiblemente X es -C(R^a)- y X¹ es -C(R^b)- En otros aspectos de la invención X y X¹ son -N- o X es -N- y X¹ es -C(R^b)- Preferiblemente R^a R^b y R^c son independientemente H

En el sistema de numeración usado en este documento para identificar la posición de los sustituyentes sobre los anillos aromáticos que contienen átomos X y/o X¹ en el anillo donde se hace referencia a una fórmula estructural que representa a tal(es) anillo(s) aromático(s) como que contienen un átomo X

125
126

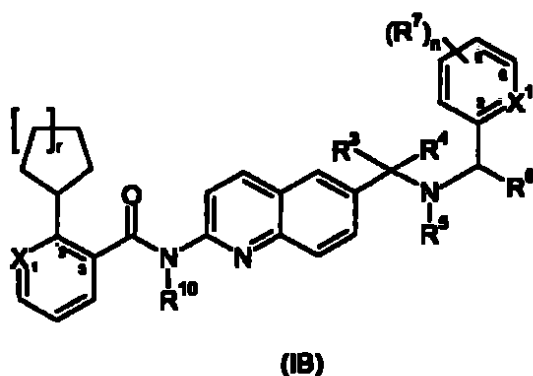
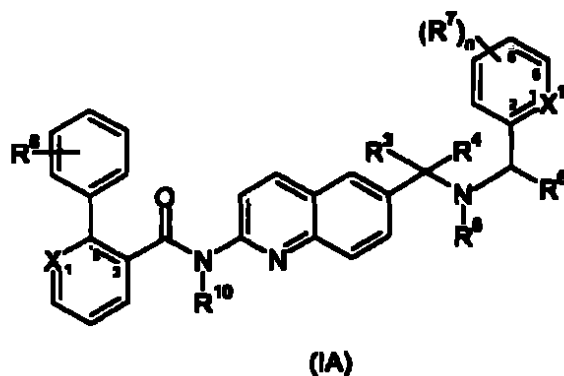
o X^1 en el anillo se asigna la mayor prioridad a los átomos X y X^1 del anillo y por consiguiente se numeran cada uno con 1 como se muestra en las Fórmulas R^{1a1} y R^{1b1} . Sin embargo el sistema de numeración usado en la nomenclatura de los compuestos específicos de la invención en los que tal(es) anillo(s) aromático(s) es/son fenilo (es decir X es $-C(R^a)-$ y/o X^1 es $-C(R^b)-$) es el sistema de numeración convencional para anillos fenilo para el anillo en el que X es $-C(R^a)-$ o X^1 es $-C(R^b)-$.

En R^1 el resto $-C(O)N(R^{10})-$ se sitúa preferiblemente en orto (es decir adyacente) al grupo fenilo que tiene R^a o al grupo cicloalquilo (C_4-C_7) en R^1 y cuando X es $-N-$ se une preferiblemente a la posición 2 ó 3 del anillo piridina de R^1 . En esta realización el grupo fenilo que tiene R^a o el grupo cicloalquilo (C_4-C_7) se une preferiblemente a la posición 2 ó 3 del anillo piridilo no ocupada con $-C(O)N(R^{10})-$. En una realización preferida en la que X es $-N-$ el grupo fenilo que tiene R^a o el grupo cicloalquilo (C_4-C_7) ocupa la posición 2 y $-C(O)N(R^{10})-$ ocupa la posición 3 del anillo piridina como se ilustra en la Fórmula (R^{1a1}) y en la Fórmula (R^{1b1}) mostradas a continuación.



El grupo R^1 se une preferiblemente a la posición 2 del grupo quinolina en la Fórmula (I) es decir orto al átomo N del grupo quinolina como se muestra en las Fórmulas (IA) y (IB) a continuación.

126
127



donde X, X¹, r, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰ y n son como se han definido anteriormente y a continuación general y preferiblemente:

El número entero r es preferiblemente 1 ó 2

5 Cada R² en la Fórmula (I) independientemente se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por F, Cl, -CH₃ y -CF₃, más preferiblemente entre Cl, -CH₃ y -CF₃. El número entero m es preferiblemente 0 ó 1 más preferiblemente 0.

Preferiblemente cada R⁷ se selecciona independientemente entre el
10 grupo compuesto por halo, -OH, -CN, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo- y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo-. Más preferiblemente R⁷ se

127
128

selecciona entre el grupo compuesto por F Cl Br alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro- (por ejemplo -CF₃ -CHF₂ -C₂F₅) y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con fluoro- (por ejemplo -OCF₃) Aún más preferiblemente R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ Más preferiblemente R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl -CH₃ -OCH₃ y -CF₃ El número entero n es preferiblemente 0 ó 1 más preferiblemente 0 Cuando n es 1 R⁷ se une preferiblemente a la posición 5 ó 6 del anillo en la Fórmula (I)

Cada R⁸ independientemente se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por halo -OH alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo- alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo- benciloxi alquenilo (C₂-C₄) y -S(O)_vR¹² más preferiblemente entre el grupo compuesto por F Cl Br alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro- y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con fluoro- Aún más preferiblemente R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ Aún más preferiblemente R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ Más preferiblemente R⁸ es -CH(CH₃)₂ -C(CH₃)₃ o -CF₃ En una realización más preferida R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) (particularmente alquilo de cadena ramificada tal como -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃) alcoxi (C₁-C₄)- -CF₃ benciloxi- alquenilo (C₂-C₄)- (por ejemplo -C(CH₃)=CH₂) y -S(O)_vR¹² (por ejemplo -S(O)_valquilo (C₁-C₄) tal como -SCH₃ o -S(O)₂CH₃) El número entero p es preferiblemente 1 ó 2 más preferiblemente 1 Cuando p es 1 R⁸ se une preferiblemente en la posición 4 del grupo fenilo El número entero v es preferiblemente 0 o 2 más preferiblemente 0

Cada R^q independientemente se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por F Cl $-CH_3$ y $-CF_3$ más preferiblemente entre Cl $-CH_3$ y $-CF_3$. Más preferiblemente R^q es $-CH_3$. El número entero q es preferiblemente 0 ó 1 más preferiblemente 0

- 5 R^5 y R^{10} independientemente son preferiblemente H alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo más preferiblemente H $-CH_3$ o $-CF_3$, más preferiblemente H o $-CH_3$

Cada R^{11} independientemente se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_4) y alquilo (C_1-C_4) sustituido con fluoro

- 10 Cada R^{12} independientemente es preferiblemente alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C_1-C_4)- y halo (por ejemplo F o Cl) En un aspecto de la invención el grupo alquilo (C_1-C_4) R^{12} está no sustituido

- 15 R^6 es preferiblemente alquilo (C_1-C_{10}) piridilo fenilo fenil-alquilo (C_1-C_6)- $-CH_2-W-Y$ $-CH_2N(R^9)(R^{13})$ $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ o $-CO_2R^{20}$ donde el alquilo (C_1-C_{10}) piridilo o el grupo o resto fenilo está opcionalmente sustituido

Más preferiblemente R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido piridilo opcionalmente sustituido $-CH_2-W-Y$ $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ o $-CO_2R^{20}$

- 20 Aún más preferiblemente R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido piridilo opcionalmente sustituido o $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$

Aún más preferiblemente R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido o $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$

Más preferiblemente R^6 es $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$

Muchos de los compuestos de esta invención tienen uno o más átomos de carbono quirales. Por ejemplo en los compuestos de Fórmula (I) el átomo de carbono al que se une R^6 será asimétrico en la mayoría de los presentes compuestos. La descripción de compuestos específicos en este documento como R o S significa que el átomo de carbono al que se une R^6 tiene la configuración asignada, es decir R o S que se determina de acuerdo con las reglas de secuencia descritas originalmente en Cahn RS Ingold C y Prelog V Angew. Chem. Int. Ed 5 385 (1966)

En la realización de la invención donde R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido el alquilo es preferiblemente alquilo (C_1-C_6). Preferiblemente el alquilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F y -OH. Los sustituyentes R^3 y R^4 en esta realización se toman preferiblemente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo. Los otros sustituyentes y parámetros de esta realización (R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido) son como se han definido anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente

Los compuestos preferidos de esta realización de la invención, donde R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido y X y X^1 son ambos -CH- incluyen los compuestos de los Ejemplos 98, 100, 101 y 105.

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es alquilo (C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido) incluyen los siguientes compuestos en los que X es -N- y X^1 es -CH-

(1-*p*-tolil-etil)-amida del ácido (*R*)-2-[[2 (4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino-quinolina-6-carboxílico

129

130

} ←

[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(1-fenil-propil)-amida del ácido (*R*)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y

- 5 (1-fenil-hexil)-amida del ácido 2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es alquilo (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido) incluyen los siguientes compuestos en los que X y X^1 son ambos -N-

- 10 [1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

[1-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

- 15 (1-piridin-2-il-propil)-amida del ácido (*R*)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y

(1-piridin-2-il-hexil)-amida del ácido 2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es alquilo (C_1 - C_{10}) opcionalmente sustituido) incluyen los siguientes

- 20 compuestos en los que X es -CH- y X^1 es -N-

[1-(5-metil-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

[1-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

(1-piridin-2-il-propil)-amida del ácido (R)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico y

(1-piridin-2-il-hexil)-amida del ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

5 En la realización en la que R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo o resto piridilo o fenilo está opcionalmente sustituido los sustituyentes se seleccionan preferiblemente entre alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo- (por ejemplo alquilo sustituido con Cl o F tal como -CH₂CH₂Cl, -CF₃ o -CHF₂), alcoxi (C₁-C₄)- (por ejemplo -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCH(CH₃)₂), halo (por ejemplo F o Cl) y OH, más preferiblemente entre alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) F-sustituido, alcoxi (C₁-C₄)-, F y Cl, y más preferiblemente entre alquilo (C₁-C₄), -CF₃, -OCH₃, F y Cl. R⁶ en esta realización es preferiblemente fenilo o piridilo, particularmente 2-piridilo. Los sustituyentes R³ y R⁴ en esta realización se toman preferiblemente junto con el

10 átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo. El resto de sustituyentes y parámetros para esta realización son como se han definido anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente.

Los compuestos preferidos de esta realización de la invención (R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)-) y X y X¹ son ambos -CH-, incluyen los

20 compuestos de los Ejemplos 108, 111 y 112.

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R⁶ es piridilo, fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el piridilo o el fenilo está opcionalmente sustituido) incluyen los siguientes compuestos en los que X es -N- y X¹ es -CH-: (fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

25

(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-isopropil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y
(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-*terc*-butil-fenil) piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

5 En otras realizaciones de la invención R^6 es alquenilo (C_2-C_{10}) o alquinilo (C_2-C_{10}) preferiblemente alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6) más preferiblemente alquenilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6) más preferiblemente alquenilo (C_2-C_4) (por ejemplo alilo) o alquinilo (C_2-C_4) (por ejemplo propargilo)

10 En la realización en la que R^6 es $-CH_2-W-Y$ W es preferiblemente -O- Y se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_4)- más preferiblemente entre H alquilo (C_1-C_6) fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_4)- más preferiblemente entre H alquilo (C_1-C_6) fenilo y fenilmetilo-

15 El grupo alquilo (C_1-C_6) de Y está no sustituido o sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl $-C(O)R^{12}$ $-C(O)OR^{12}$ y $-C(O)N(R^9)(R^{11})$

El resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo de Y está no sustituido o
20 sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl oxo y alquilo (C_1-C_4)

El grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de Y están no sustituidos o sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes En una
25 realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente

entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) -OH -CF₃ -OCF₃ - C(O)OR¹² y -OR¹² más preferiblemente entre F Cl alquilo (C₁-C₄) y -CF₃.

En esta realización (R⁶ es -CH₂-W-Y) R³ y R⁴ se toman preferiblemente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo. El resto de sustituyentes y parámetros son como se han definido
5 anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente.

Los compuestos preferidos de esta realización de la invención (R⁶ es -CH₂-W-Y) donde X y X¹ son ambos -CH- incluyen los compuestos de los Ejemplos 69-71

- 10 Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R⁶ es -CH₂-W-Y) incluyen los siguientes compuestos en los que X es -N- y X¹ es -CH (2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(2-etoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-
15 carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico y
(2-butoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

- Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R⁶ es -CH₂-W-Y) incluyen los siguientes compuestos en los que X y X¹ son ambos
20 -N- (2-metoxi-1-pindin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(2-etoxi-1-pindin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico y
(2-butoxi-1-pindin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
25 pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

124
135

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es $-\text{CH}_2\text{-W-Y}$) incluyen los siguientes compuestos en los que X es $-\text{CH}-$ y X^1 es $-\text{N}-$

- 5 (2-metoxi-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
(2-etoxi-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico y
(2-butoxi-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

- 10 En la realización en la que R^6 es $-\text{CH}_2\text{N}(R^9)(R^{13})$ R^{13} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por fenilmetilo- $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ Más preferiblemente R^{13} es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ más preferiblemente $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$

- R^{18} es preferiblemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) fenilo o fenil-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- más
15 preferiblemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o fenilo

El grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) de R^{18} está no sustituido o sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-

- 20 El grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R^{18} están no sustituidos o sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- más preferiblemente entre Cl $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$ R^3 y R^4 en esta realización se toman
25 preferiblemente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar

un grupo carbonilo. El resto de sustituyentes y parámetros son como se han definido anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente

Los compuestos preferidos de esta realización de la invención (R^6 es $-CH_2N(R^9)(R^{13})$) donde X y X^1 son ambos $-CH-$ incluyen los compuestos de los

5 Ejemplos 79 80 y 82-84

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es $-CH_2N(R^9)(R^{13})$) incluyen los siguientes compuestos en los que X es $-N-$ y X^1 es $-CH-$

(2-acetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
10 piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(1-fenil-2-propionilamino-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(2-butilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

15 (2-pentanoilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y

(2-benzoilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6
20 es $-CH_2N(R^9)(R^{13})$) incluyen los siguientes compuestos en los que X y X^1 son
ambos $-N-$

(2-acetilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(2-propionilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
25 fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

138
137

(2-butilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(2-pentanoilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y

- 5 (2-benzoilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^8 es $-CH_2N(R^9)(R^{13})$) incluyen los siguientes compuestos en los que X es -CH- y X^1 es N-

- 10 (2-Acetilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

(2-Propionilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

- 15 (2-butilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

(2-Pentanoilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico y

(2-Benzoilamino-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

- 20 La realización en la que R^8 es $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ es una realización preferida de la invención

R^{14} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_4)- más preferiblemente entre H y alquilo (C_1-C_4)

- 25 particularmente $-CH_3$ o $-C_2H_5$

137
138

El grupo alquilo (C_1-C_6) de R^{14} está opcionalmente sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl -OH -OCF₃ y -OR¹² más preferiblemente entre F Cl -OH y -OCF₃. Más
5 preferiblemente el sustituyente opcional es F

El grupo cicloalquilo y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo de R^{14} están opcionalmente sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl oxo alquilo (C_1-C_4) -
10 OH -CF₃, -OCF₃ y -OR¹² más preferiblemente entre F Cl oxo y alquilo (C_1-C_4)

El grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R^{14} están opcionalmente sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente
15 entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4) -OH -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² más preferiblemente entre F Cl alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4) más preferiblemente entre Cl -CH₃ y -OCH₃

R^{15} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por H o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido (particularmente *n*-pentilo) cicloalquilo
20 (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo fenil-alquilo (C_1-C_6)- piridilo piridil-alquilo (C_1-C_6)- -C(O)R¹² -SO₂R¹² y -(CH₂)_iN(R¹⁷)(R¹⁸) más preferiblemente entre H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo fenil-alquilo (C_1-C_6)- piridilo y piridil-alquilo (C_1-C_6)- Aún más preferiblemente R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo
25 (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6) cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_6)- fenil-alquilo (C_1-

C₆) pindilo y pindil-alquilo (C₁-C₆)- Aún más preferiblemente R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₆) cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄) fenil-alquilo (C₁-C₄)- y pindil-alquilo (C₁-C₄)- (por ejemplo pindilmetilo tal como 2-pindilmetilo) Más preferiblemente R¹⁵ es H
5 fenil-alquilo (C₁-C₄)- opcionalmente sustituido (por ejemplo bencilo opcionalmente sustituido) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido

El grupo alquilo (C₁-C₆) de R¹⁵ está preferiblemente no sustituido o puede estar sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. El alquilo sustituido para R¹⁵ incluye por ejemplo grupos tales como -alquil (C₁-C₆)-
10 CO₂H y diversos ésteres del mismo (por ejemplo -(CH₂)₂CO₂CH₃) En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl oxo -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ - C(O)OCH₂C(O)N(R⁹)(R¹¹) -C(O)OR¹² -OH -OCF₃ y -OR¹² más preferiblemente entre F Cl oxo -OH y -OCF₃ más preferiblemente entre F
15 oxo -OH y -OCF₃.

El grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁵ están no sustituidos o sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- -OH -CN -
20 CF₃ -OCF₃ -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² más preferiblemente entre F Cl, alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- -OH -CF₃ -OCF₃ -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² En una realización preferida el grupo fenilalquilo de R¹⁵ es bencilo no sustituido o un bencilo fluoro-sustituido particularmente 4-F-bencilo

Cuando R¹⁶ es -(CH₂)_nN(R¹⁷)(R¹⁸) y R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el
25 átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico

139
140

opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo y que incluye
opcionalmente un resto heteroátomo más el resto heteroátomo adicional es
preferiblemente -O- o N(R¹⁶)- donde R¹⁶ es preferiblemente alquilo (C₁-C₄) o
alquilo (C₁-C₄) F-sustituido (por ejemplo -CF₃ o -CHF₂) más preferiblemente
5 alquilo (C₁-C₄)

Como alternativa en otra realización prefenda R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto
con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo
heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo (preferiblemente 5 ó 6)
donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente
10 sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo más
Preferiblemente el resto heteroátomo adicional es -O- o -N(R¹⁶)- donde R¹⁶ es
preferiblemente alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) F-sustituido (por ejemplo -CF₃
o -CHF₂) más preferiblemente alquilo (C₁-C₄) El resto heteroátomo adicional
es más preferiblemente -O-

15 En esta realización cuando R⁶ es -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) R³ y R⁴ se toman
preferiblemente junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar
un grupo carbonilo El resto de sustituyentes y parámetros son como se han
definido anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente

Los compuestos preferidos de esta realización de la invención (R⁶ es -
20 C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵)) donde X y X¹ son ambos -CH- incluyen los compuestos de
los Ejemplos 1-7 9-12 16-21 25 26 30-32 34 35 47-55 y 58-64 así como
los siguientes compuestos

[(4-hidroxi-pentilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-
bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico y

~~137~~
140
141

[(4-oxo-pentilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

Un compuesto particularmente preferido de esta realización es

(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención donde R^6 es $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ incluyen los siguientes compuestos en los que X es -N- y X^1 es -CH-

(carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

[fenil-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

[(etil-metilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

[(etil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(dietilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

(S)-N-(6-[[[(dietilcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

(S)-N-(6-[[[(dietilcarbamoil-fenil-metil)-metil-amino]-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

141
142

- (propilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (propilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 5 [(metil-propil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-propil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (isopropilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
10 pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-isopropil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (butilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 15 [(butil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(butil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (S)-N-[6-{[(butil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-metil-amino}-metil]-quinolin-2-il]-2-
20 (4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- (isobutilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

- (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 5 [(metil-pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (S)-N-(6-[[[(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-
trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- (S)-N-(6-[[metil-(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-2-(4-
10 trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- [(metil-pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(5-hidroxi-pentilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 15 (hexilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (ciclopropilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 2-{metil-[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (bencilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
20 pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (bencilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(bencil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-
fenil)-pindina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico

- [(bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(S)-N-[6-({[(bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-amino}-metil)-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5 [fenil-(2-piridin-2-il-etilcarbamoyl)-metil]-amida del ácido (S)-2-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
[fenil-(2-piridin-4-il-etilcarbamoyl)-metil]-amida del ácido (S)-2-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(2-oxo-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{[2-(4-trifluorometil-
- 10 fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(2-oxo-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
(2-oxo-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 15 (2-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
[(4-hidroxi-pentilcarbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico y
[(4-oxo-pentilcarbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-{[2-(4-trifluorometil-
- 20 fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

Los compuestos representativos de esta realización de la invención donde R⁶ es -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) incluyen los siguientes compuestos en los que X y X¹ son ambos -N-

- (carbamoyl-pindin-2-il-metil)-amida del ácido 2-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-
- 25 3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

244
145

- (metilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [fenil-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 5 [(etil-metilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-
- 10 piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (S)-N-(6-[[[(dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- (S)-N-(6-[[[(dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-metil-amino]-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- 15 (propilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (propilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [[metil-propil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-
- 20 trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-propil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (isopropilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

145
146

- [(etil-isopropil-carbamoil)-píridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
(butilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 5 [(butil-metil-carbamoil)-píridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
{[(butil-metil-carbamoil)-píridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
(S)-N-[6-([[(butil-metil-carbamoil)-píridin-2-il-metil]-metil-amino)-metil]-
- 10 quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
(isobutilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
(pentilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 15 (pentilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
(pentilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
[(metil-pentil-carbamoil)-píridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-
- 20 trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
(S)-N-[6-([[(pentilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
(S)-N-[6-([metil-(pentilcarbamoil-píridin-2-il-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

146
147

- [(metil-pentil-carbamoil)-pindin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(5-hidroxi-pentilcarbamoil)-pindin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 5 (hexilcarbamoil-pindin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (ciclopropilcarbamoil pindin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (bencilcarbamoil-pindin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 10 (bencilcarbamoil-plridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(bencil-metil-carbamoil)-pindin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil) pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 15 [(bencil-metil-carbamoil)-pindin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (S)-N-[6-(((bencil-metil-carbamoil)-pindin-2-il-metil)-amino)-metil]-quinolin-2-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida
- [pindin-2-il-(2-pindin-2-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 20 [pindin-2 il-(2-pindin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (2-oxo-1-pindin-2 il-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-pindina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico

- (2-oxo-1-piridin-2-il-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- (2-oxo-2-piperidin-1-il-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- 5 (2-morfolin-4-il-2-oxo-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-{metil-[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino}-quinolina-6-carboxílico
- [(4-hidroxi-pentilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico y
- [(4-oxo-pentilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbonil]-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 10

Los compuestos representativos de esta realización de la invención donde R^8 es $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ incluyen los siguientes compuestos en los que X es $-CH-$ y X^1 es $-N-$

- (carbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 15 (metilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [fenil-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 20 [(etil-metilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 25

- (6-[[[(dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico
- (6-[[[(dietilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-metil-amino]-metil]-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4 -trifluorometil-bifenil-2-carboxílico
- 5 (propilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (propilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 10 [(metil-propil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(etil-propil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (isopropilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 15 [(etil-isopropil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (butilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 20 [(butil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(butil-metil-carbamoil)-piridin-2 il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [6-([[(butil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-metil-amino]-metil)-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4 -trifluorometil-bifenil-2-carboxílico

- (isobutilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (pentilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 5 (pentilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (pentilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 10 [(metil-pentil-carbamoil) piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (6-[(pentilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico
- (6-[[metil-(pentilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico
- 15 [(metil-pentil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(5-hidroxi-pentilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (hexilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 20 (ciclopropilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (bencilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

150
151

- (bencilcarbamoil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [(bencil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 5 [(bencil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- [6-{[(bencil-metil-carbamoil)-piridin-2-il-metil]-amino}-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico
- [piridin-2-il-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 10 [piridin-2-il-(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (2-oxo-1-piridin-2-il-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2 [(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 15 (2-oxo-1-piridin-2-il-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2 [(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (2-oxo-2-piperidin-1-il-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- (2-morfolin-4-il-2-oxo-1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido (S)-2 [(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
- 20 [(4-hidroxi-pentilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico y
- [(4-oxo-pentilcarbamoil)-piridin-2-il-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

15/

La realización en la que R^8 es $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ también es una realización preferida de la invención

R^{20} se selecciona preferiblemente entre el grupo compuesto por alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) cicloalquilo ($\text{C}_5\text{-C}_7$) cicloalquil ($\text{C}_5\text{-C}_7$)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- fenilo y fenil-
5 alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- más preferiblemente es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)

El grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) de R^{20} está no sustituido o sustituido preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo $-\text{OH}$ $-\text{OCF}_3$ $-\text{OR}^{12}$ $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ y
10 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{11})$ más preferiblemente entre halo OH $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ más preferiblemente entre F Cl $-\text{OH}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$

El grupo cicloalquilo y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo de R^{20} están no sustituidos o sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una realización preferida los sustituyentes se seleccionan
15 independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) - OH $-\text{CF}_3$ $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OR}^{12}$ más preferiblemente entre halo (por ejemplo F o Cl) oxo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y $-\text{CF}_3$

El grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R^{20} están no sustituidos o sustituidos preferiblemente con de 1 a 3 sustituyentes. En una
20 realización preferida los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $-\text{OH}$ $-\text{CF}_3$ - OCF_3 y $-\text{OR}^{12}$ más preferiblemente entre halo (por ejemplo F o Cl) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y $-\text{CF}_3$

R^3 y R^4 en esta realización se toman preferiblemente junto con el átomo
25 de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo El resto de

sustituyentes y parámetros son como se han definido anteriormente en esta solicitud general y preferiblemente

Los compuestos representativos de esta realización de la invención (R^6 es $-CO_2R^{20}$) donde X y X^1 son ambos $-CH-$ son el compuesto del Ejemplo 113 y
5 los correspondientes ésteres de etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo isobutilo *s*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo isopentilo neopentilo *t*-pentilo *n*-hexilo isohexilo neohexilo y *t*-hexilo particularmente los ésteres de metilo etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo y *n*-hexilo

Los compuestos representativos de esta realización de la invención
10 donde R^6 es $-CO_2R^{20}$ incluyen los siguientes compuestos en los que X es $-N-$ y X^1 es $-CH-$

éster metílico del ácido (S)-fenil-[(2-[(2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino)-quinolina-6-carbonil)-amino]-acético y los correspondientes ésteres de
15 etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo isobutilo *s*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo isopentilo neopentilo *t*-pentilo *n*-hexilo isohexilo neohexilo y *t*-hexilo particularmente los ésteres de metilo etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo y *n*-hexilo

Los compuestos representativos de esta realización de la invención
donde R^6 es $-CO_2R^{20}$ incluyen los siguientes compuestos en los que X y X^1
20 son ambos $-N-$

éster metílico del ácido (S)-píridin-2-il-[(2-[(2-(4-trifluorometil-fenil)-píridina-3-carbonil]-amino)-quinolina-6-carbonil)-amino]-acético y los correspondientes
ésteres de etilo *n*-propilo isopropilo, *n*-butilo isobutilo *s*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo isopentilo neopentilo *t*-pentilo *n*-hexilo isohexilo neohexilo y *t*-hexilo

53
154

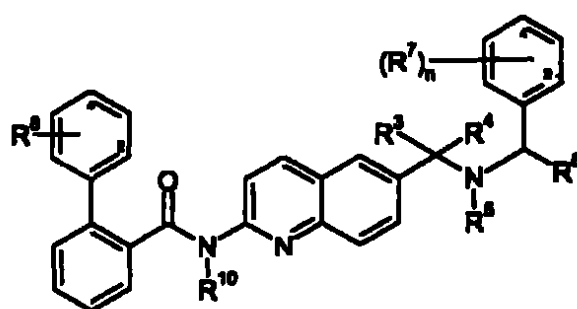
particularmente los ésteres de metilo etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo y *n*-hexilo

Los compuestos representativos de esta realización de la invención donde R⁶ es -CO₂R²⁰ incluyen los siguientes compuestos en los que X es -CH- y X¹ es -N-

éster metílico del ácido (S)-píridin-2-il-({2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carbonil}-amino)-acético y los correspondientes ésteres de etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo isobutilo *s*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo isopentilo neopentilo *t*-pentilo *n*-hexilo isohexilo neohexilo y *t*-hexilo particularmente los ésteres de metilo etilo *n*-propilo isopropilo *n*-butilo *t*-butilo *n*-pentilo y *n*-hexilo

Otros compuestos preferidos de la invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 39 40 42-46 114 115 117 119-122 124-126 128 130-144 146-150 152 155 157 160-169 171-174 176 177 189-198 198-200 202-208 210 211 y 213-215

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IA-1)



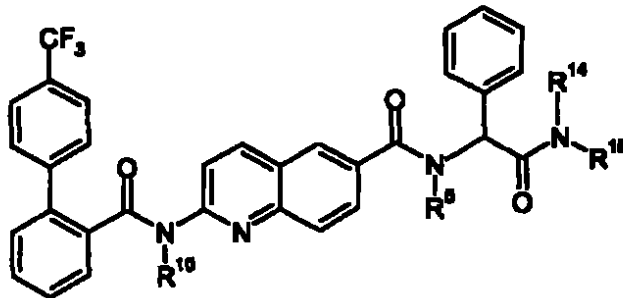
(IA-1)

en la que R^3 R^4 R^5 R^6 R^7 R^8 R^{10} y n son como se han definido anteriormente general y preferiblemente

El sustituyente R^6 se encuentra preferiblemente en C-4 del anillo fenilo

Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de

5 Fórmula (IA-1a)

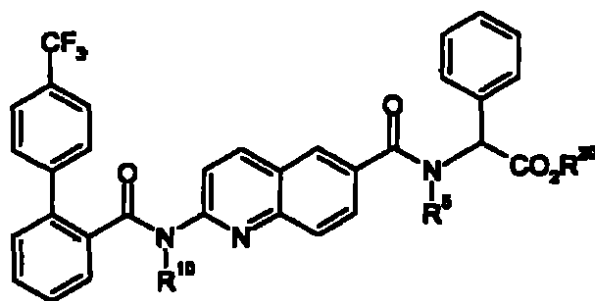


(IA-1a)

en la que R^5 R^{10} R^{14} y R^{15} son como se han definido anteriormente general y preferiblemente

En estas realizaciones el átomo de carbono al que se une -
10 C(O)N(R^{14})(R^{15}) tiene preferiblemente la configuración (S) También se prefieren mezclas de R/S por ejemplo mezclas racémicas

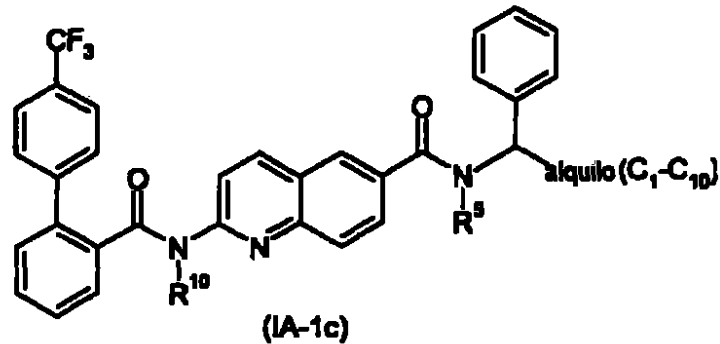
Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de
Fórmula (IA-1b)



(IA-1b)

en la que R^5 , R^{10} y R^{20} son como se han definido anteriormente general y preferiblemente

Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IA-1c)



5

donde el alquilo (C_1-C_{10}) está opcionalmente sustituido y R^5 y R^{10} son como se han definido anteriormente general y preferiblemente. En estas realizaciones el átomo de carbono al que se une el -alquilo (C_1-C_{10}) tiene preferiblemente la configuración (*R*). Se prefieren también mezclas de *R/S* por ejemplo mezclas

10 racémicas.

Los compuestos correspondientes a los compuestos de Fórmulas (IA-1a), (IA-1b) y (IA-1c) en las que el sustituyente R^8 es alquilo (C_1-C_4) (por ejemplo $-C(CH_3)_3$) en lugar de $-CF_3$ son también realizaciones preferidas.

La invención también se refiere a formas polimórficas de los compuestos de la invención en particular a los polimorfos de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (*S*)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-8-carboxílico que es el isómero (*S*) del compuesto de Fórmula (IA-1a) en la que R^5 , R^{10} y R^{14} son H y R^{15} es $-(CH_2)_4CH_3$. Más específicamente la presente invención proporciona Formas cristalinas A y B de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (*S*)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-8-

15

20

156
157

carboxílico que tienen patrones de difracción en polvo por rayos X sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras 1 y 2 respectivamente. Se entiende que algún nivel de ruido es inherente en la generación de un patrón de difracción, es decir, los picos de intensidad deben discriminarse del fondo de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. En una realización preferida, el patrón de difracción en polvo por rayos X para la Forma A es sustancialmente el mismo que el mostrado en la Figura 1. En una realización más preferida, la Forma A tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que tiene picos en los valores 2-teta sustancialmente iguales a los de los valores 2-teta para al menos diez de los picos de mayor intensidad en el patrón de difracción en polvo por rayos X mostrado en la Figura 1.

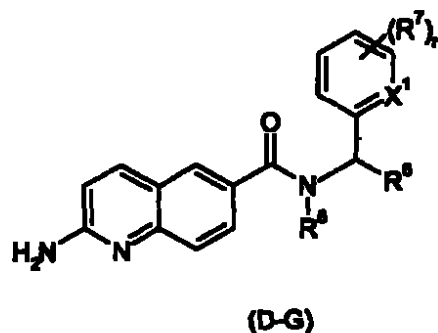
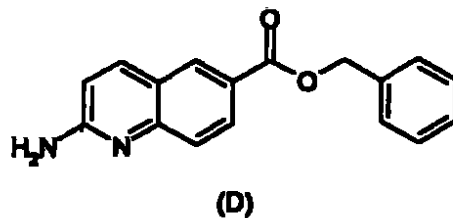
Otro aspecto de esta invención se refiere a los compuestos de Fórmulas (D), (F) y (D-G) que son intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I).

La Fórmula (D-G₁) representa un subgénero preferido de Fórmulas (D-G). R⁵, R⁶, R⁷, X¹ y n son como se han definido anteriormente, general y preferiblemente. En una realización preferida, R⁶ es alquilo (C₁-C₈), 2-piridilo o -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵), donde R¹⁴ es H, -CH₃ o -C₂H₅, y R¹⁵ es alquilo (C₁-C₈), bencilo o un bencilo fluorado tal como 4-fluorobencilo.

El resto -OR²¹ en (F) es -OH o cualquier grupo saliente que puede desplazarse con -OH en condiciones convencionales de hidrólisis catalizada con ácido o base. R²¹ también puede ser un catión, por ejemplo, de un metal alcalino tal como K⁽⁺⁾. Típicamente, R²¹ será H, un grupo saliente, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂)₂CH₃ o -C(CH₃)₃), fenilo, un grupo fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono

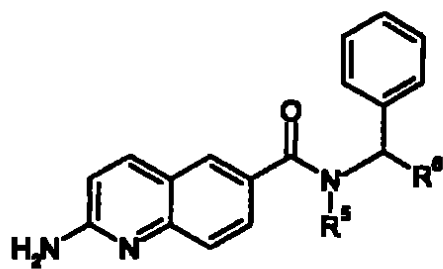
en el alquilo por ejemplo bencilo o un catión Preferiblemente R^{21} es H alquilo (C_1-C_4) bencilo o un catión R^2 R^3 R^6 R^{10} X m p y q son como se han definido anteriormente general y preferiblemente

La Fórmula (F-1) representa un subgénero preferido de Fórmula (F) y la
5 Fórmula (F-1') representa un subgénero preferido de Fórmula (F-1) En una realización preferida R^{10} en (F) (F-1) (F-1) es H o $-CH_3$ más preferiblemente H En una realización más preferida R^8 es $-CF_3$ o alquilo (C_1-C_4) Otros intermedios de particular interés de la presente invención incluyen compuestos que son los mismos que los compuestos de Fórmulas (F) (F-1) y (F-1) con la
10 excepción de que tienen un grupo cicloalquilo (C_4-C_7) en lugar del grupo fenilo que tiene R^8

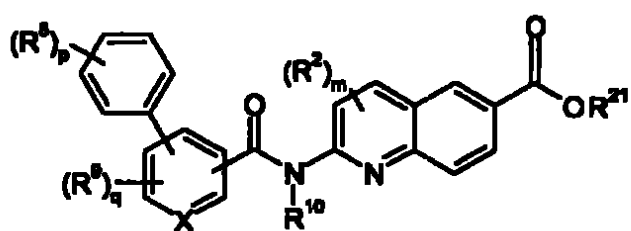


758
159

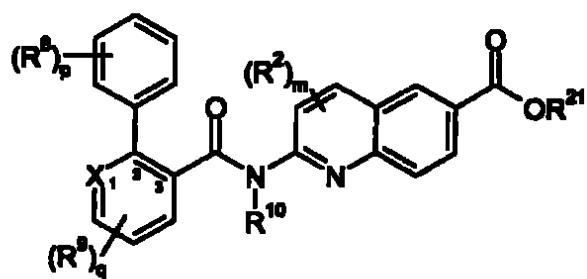
42



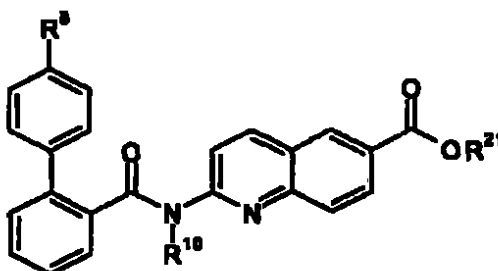
(D-G₁)



(F)



(F 1)



(F-1)

Esta invención también se refiere a las sales solvatos e hidratos de los compuestos de la invención así como a los profármacos de los compuestos

5 En otra realización de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) En otra realización la composición también comprende al menos un agente farmacéutico más que es preferiblemente un agente antihipertensivo un agente anti-inflamatorio un agente de disminución de lípidos un agente de
10 disminución de colesterol un agente antidiabetes o un agente anti-obesidad

También se proporciona un procedimiento para tratar la obesidad en un animal en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula
15 (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal En otra realización el procedimiento también comprende administrar dicho compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal junto con al menos un agente farmacéutico más
20 preferiblemente otro agente anti-obesidad

También se proporciona un procedimiento para tratar la obesidad en un animal en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de MTP selectivo intestinal de Fórmula (I) Preferiblemente el ED₂₅ de un compuesto de Fórmula (I) para la inhibición de la absorción intestinal de grasas es al menos 5 veces menor que el ED₂₅ del compuesto para la disminución de los triglicéridos en suero Más preferiblemente el ED₂₅ para la inhibición de la absorción intestinal de grasas es al menos 10 veces menor que el ED₂₅ del compuesto para la disminución de triglicéridos en suero Aun más preferiblemente el compuesto muestra un ED₂₅ para la inhibición de la absorción intestinal de grasas que es al menos 50 veces menor que el ED₂₅ del compuesto para la disminución de triglicéridos en suero

Como se usa en este documento el término "selectividad" o "selectivo" se refiere a un efecto mayor de un compuesto en un primer ensayo comparado con el efecto del mismo compuesto en un segundo ensayo En la presente invención el primer ensayo es para la capacidad del compuesto para inhibir la absorción intestinal de grasas y el segundo ensayo es para la capacidad del compuesto para disminuir los triglicéridos en suero En una realización preferida la capacidad del compuesto para inhibir la absorción intestinal de grasas se mide mediante el ED₂₅ del compuesto en un ensayo de absorción intestinal de grasas de tal forma que se da como resultado un mayor efecto del compuesto en la observación de un valor absoluto menor (numérico) para el ED₂₅ In otra realización preferida la capacidad del compuesto para disminuir los triglicéridos en suero se mide mediante el ED₂₅ del compuesto en un ensayo de triglicéridos en suero De nuevo se da como resultado un mayor

efecto de un compuesto en el ensayo de disminución de triglicéidos en suero da como resultado la observación de un valor absoluto menor (numérico) para el ED₂₅. Un ejemplo ilustrativo de cada ensayo se proporciona a continuación en este documento pero se entiende que cualquier ensayo capaz de medir la eficacia de un compuesto en la inhibición de la absorción intestinal de grasas o capaz de medir la eficacia de un compuesto en la disminución de triglicéidos en suero se abarca por la presente invención

En una realización preferida el compuesto inhibidor de MTP selectivo intestinal es un compuesto de Fórmula (IA-1a) en la que R⁵, R¹⁰, R¹⁴ y R¹⁵ son como se han definido anteriormente general y preferiblemente y el átomo de carbono al que se une -C₆H₅ tiene la configuración (S). Más preferiblemente el compuesto inhibidor de MTP selectivo intestinal es (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-8-carboxílico

También se proporciona un procedimiento de control de peso en un animal que comprende administrar al animal una cantidad controladora del peso de un compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal. El compuesto de Fórmula (I) puede usarse solo o junto con al menos un agente farmacéutico más preferiblemente un agente anti-obesidad

La presente invención también proporciona un procedimiento para reducir la ingesta de alimento en un animal que comprende administrar al animal una cantidad reductora de la ingesta de alimento de un compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal. El compuesto de Fórmula (I) puede

usarse solo o junto con al menos un agente farmacéutico más preferiblemente un agente anti-obesidad

También se proporciona un procedimiento para provocar una absorción de grasas reducida en un animal que comprende administrar al animal una
5 cantidad reductora de la absorción de grasas de un compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal. El compuesto de Fórmula (I) puede usarse solo o junto con al menos un agente farmacéutico más preferiblemente un agente anti-obesidad

10 También se proporciona un procedimiento para tratar la aterosclerosis pancreatitis secundaria a hipertriglicidemia o hiperglucemia (1) provocando una absorción reducida de las grasas de la dieta a través de la inhibición de MTP (2) disminuyendo los triglicéridos a través de la inhibición de MTP o (3)
15 disminuyendo la absorción de ácidos grasos libres a través de la inhibición de MTP en un animal en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal. El compuesto de Fórmula (I) puede usarse solo o junto con al menos un agente farmacéutico más preferiblemente uno
20 que sea útil para tratar la aterosclerosis pancreatitis secundaria a hipertriglicidemia o hiperglucemia

También se proporciona un procedimiento para tratar la diabetes incluyendo la alteración de la tolerancia a glucosa resistencia a insulina diabetes mellitus insulín dependiente (Tipo I) y diabetes mellitus no
25 insulín dependiente (NIDDM o Tipo II) que comprende administrar al animal una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o de dicha sal. El compuesto de Fórmula (I) puede usarse solo o junto con al menos un agente farmacéutico más preferiblemente uno que sea
 5 útil para tratar la diabetes. En una realización preferida la diabetes es diabetes de Tipo II. En otra realización preferida el animal es un ser humano. En una realización más preferida el animal es felino preferiblemente un gato.

Un aspecto más de la presente invención se refiere a un kit farmacéutico para el uso por un consumidor en el tratamiento o prevención de la obesidad
 10 aterosclerosis pancreatitis secundaria a hipertriglicemia o hiperglucemia. El kit comprende (a) una forma de dosificación adecuada que comprende un compuesto de Fórmula (I) y (b) instrucciones que describen un procedimiento para el uso de la forma de dosificación para tratar o prevenir la obesidad aterosclerosis pancreatitis secundaria a hipertriglicemia o hiperglucemia.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo compuesto útil para el tratamiento o prevención de la obesidad aterosclerosis pancreatitis secundaria a hipertriglicemia o
 20 hiperglucemia y (c) un recipiente para contener la primera y segunda composiciones.

Definiciones

Como se usa en este documento el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de la fórmula general
 25 C_nH_{2n+1} . Por ejemplo el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático

saturado monovalente de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo etilo *n*-propilo *t*-propilo *n*-butilo *t*-butilo *s*-butilo *i*-butilo *n*-pentilo 1-metilbutilo 2-metilbutilo 3-metilbutilo neopentilo 3,3-dimetilpropilo hexilo 2-metilpentilo y similares) De igual forma
5 la porción alquilo de cualquier grupo por ejemplo un grupo alcoxi acilo alquilamino dialquilamino o alquilio tiene el mismo significado que se ha indicado anteriormente

"Halo-alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo -CH₂Cl -CHF₂ -CF₃ -C₂F₅ y similares)
10 De igual forma "fluoro-alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de flúor

El término "acilo" se refiere a grupos carbonilo sustituidos con alquilo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado arilo y heteroarilo Por ejemplo
15 acilo incluye grupos tales como alcanofilo (C₁-C₆) cicloalquil (C₃-C₆)-carbonilo heterocidocarbonilo arofilo (por ejemplo benzofilo) y heteroarofilo

El término "sustituido" como se usa en esta documento para modificar un grupo o resto significa a menos que se especifique otra cosa que el grupo o resto está sustituido con uno más sustituyentes que se usan comúnmente en
20 la química médica para tal grupo o resto

El término "halo" significa F Cl Br o I Preferiblemente halo será F Cl o Br más preferiblemente F o Cl

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por Fórmula (I) (incluyendo profármacos y sales
25 farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas

disolventes. Tales moléculas disolventes son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica que se conocen bien por ser inocuas para el receptor por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

- 5 La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debería ser química y/o toxicológicamente compatible con el resto de ingredientes que comprenden una formulación y/o para el mamífero que se trate con ella.

- El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea comúnmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un grupo protector de amino es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benclloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De igual forma, un grupo protector de hidroxilo se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un grupo protector de carboxi se refiere a un sustituyente que bloquea o protege la
- 10 funcionalidad carboxi tal como un grupo éster. Los grupos protectores de carboxi usados comúnmente incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso véase T. W. Greene
- 15
- 20

Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley and Sons Nueva York
1991

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene una enfermedad
5 afección o trastorno particular (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad afección o trastorno particular o (iii) previene o retarda el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad afección o trastorno particular descritos en este documento

El término "animal" significa seres humanos así como el resto de
10 miembros de sangre caliente del reino animal que tienen un mecanismo homeostático incluyendo mamíferos (por ejemplo animales de compañía animales de zoológico y animales que son fuente alimentaria) y pájaros Algunos ejemplos de animales de compañía son los caninos (por ejemplo perros) felinos (por ejemplo gatos) y caballos, algunos ejemplos de animales
15 que son fuente alimentaria son cerdos vacas ovejas aves de corral y similares Preferiblemente el animal es un mamífero Preferiblemente el animal es un ser humano un animal de compañía o un animal que es fuente alimentaria Más preferiblemente el animal es un ser humano

Los términos "para tratar" "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento
20 preventivo es decir profiláctico y paliativo

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente otra cosa) se refiere a compuestos de Fórmulas (I) incluyendo los compuestos de Fórmulas (IA) (IA-1) (IA-1a) (IA-1b) y (IA-1c) como se ha definido anteriormente general y preferiblemente profármacos de
25 los mismos sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y/o

profármacos e hidratos o solvatos de los compuestos sales y/o profármacos así como todos los estereoisómeros tautómeros y compuestos marcados isotópicamente

Breve Descripción de los Dibujos

5 La Figura (1) muestra el patrón de difracción por rayos X de una muestra de la Forma cristalina A del compuesto del título del Ejemplo (1) La muestra se preparó como se ha descrito en el Ejemplo (1c)

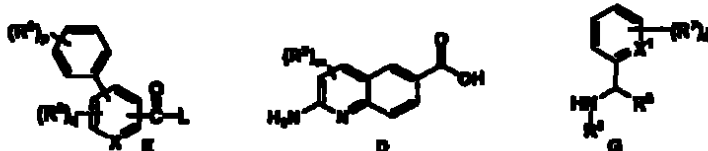
La Figura (2) muestra el patrón de difracción por rayos X de una muestra de la Forma cristalina B del compuesto del título del Ejemplo (1) La muestra se
10 preparó como se ha descrito en el Ejemplo (1d)

Los patrones de difracción en polvo se recogieron sobre un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D5000 El D5000 se equipó con radiación de cobre y un detector en estado sólido Solex. El D5000 usó geometría teta/2-teta. El sistema de rendija usado para producir la fuente lineal fue una rendija de 1 0
15 mm antes de la muestra y dos rendijas después de la muestra (1 0 y 0 6 mm) Las muestras se examinaron de 3 0 a 40 0 grados en 2-teta. El tamaño de la etapa fue de 0 04 grados y cada etapa se recogió durante 1 segundo

Descripción Detallada de la Invención

En la siguiente descripción se han empleado ciertas abreviaturas
20 químicas comunes y acrónimos que incluyen UHP (aducto de urea-peróxido de hidrógeno) PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino-fosfonio) BOC (*tert*-butoxicarbonilo) EtOAc (acetato de etilo) NaH (hidruro sódico) NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro sódico) HOBt (1-hidroxibenzotriazol) EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida) y THF
25 (tetrahidrofurano)

Se prevé que los siguientes compuestos se componen de un núcleo de quinolina central y apéndices a mano derecha e izquierda cuyos componentes individuales se representan a continuación mediante los compuestos D E y G respectivamente

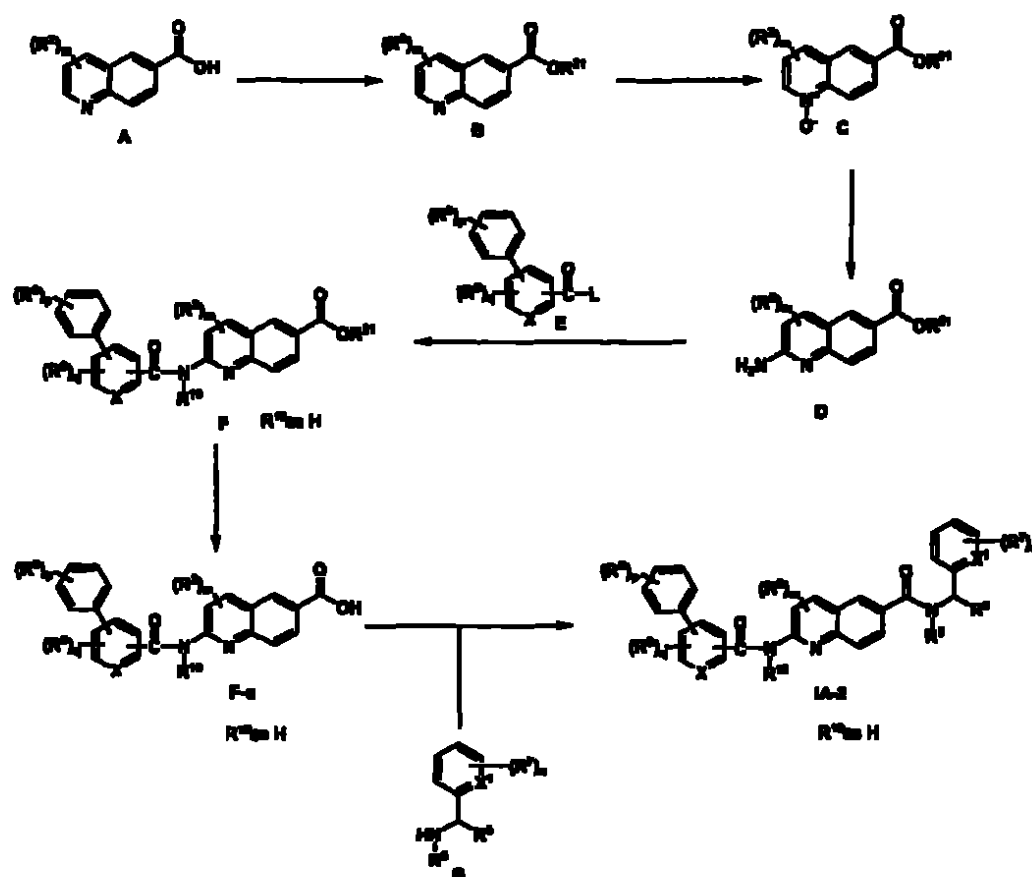


5

La preparación de los presentes compuestos puede realizarse combinando E y D y después añadiendo G a E-D. Como alternativa D y G pueden combinarse dando D-G que después se combina con E.

El Esquema la mostrado a continuación ilustra un medio para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que $-C(R^3)(R^4)-$ es $-C(O)-$ y R^1 es R^{1a} . Los compuestos correspondientes en los que R^1 es R^{1b} pueden prepararse de forma similar tomando como patrón el compuesto (E) en el esquema mostrado a continuación después de R^{1b} en lugar de R^{1a} como se describe a continuación.

10



Esquema la

La funcionalidad de ácido carboxílico en el ácido quinolinacarboxílico (A) se protege usando procedimientos de protección de ácido carboxílico convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo por formación del éster correspondiente dando el compuesto (B). Por ejemplo el éster bencílico (R^{21} es bencilo en (B)) puede prepararse tratando una solución del compuesto (A) en EtOAc a temperatura ambiente con 1 1-carbonildiimidazol produciendo el derivado de imidazolida activado de (A) y después añadiendo alcohol bencílico a la mezcla de reacción.

170
171

La oxidación del compuesto (B) en el N-óxido correspondiente el compuesto (C) puede realizarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo el éster *terc*-butilico de (B) después del tratamiento con ácido peroxitrifluoroacético generado a partir de anhídrido trifluoroacético y UHP proporciona el derivado éster *terc*-butilico correspondiente de (C). De igual forma la adición del éster bencilico de (B) a una mezcla de UHP y anhídrido ftálico en cloruro de metileno en una atmósfera inerte a temperatura ambiente da el éster bencilico correspondiente de (C).

El N-óxido (C) se trata con un cloruro de sulfonilo preferiblemente cloruro de *p*-toluenosulfonilo produciendo el derivado de sulfonato correspondiente y después la mezcla de reacción se trata con una fuente de amoníaco por ejemplo hidróxido amónico acuoso o amoníaco en metanol dando el compuesto 2-aminoquinolina (D). Como alternativa el amoníaco puede producirse in situ en un disolvente orgánico a partir de una sal amónica y una base apropiada. Por ejemplo cuando R²¹ es bencilo la mezcla de reacción del compuesto (C)-cloruro de sulfonilo se añade muy lentamente en una atmósfera inerte a una suspensión de cloruro amónico en cloruro de metileno y trietilamina con una refrigeración adecuada para controlar la exotermia resultante y contener la temperatura en el intervalo de 25 a 30°C dando el compuesto (D) en el que R²¹ es bencilo.

El grupo L del compuesto (E) es -OH o un grupo saliente ("LG") tal como un átomo de cloro o un grupo *N*-imidazol. El ácido carboxílico activado (E) en el que L es LG puede prepararse fácilmente a partir del ácido carboxílico correspondiente usando materiales y procedimientos que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo el compuesto cloruro de ácido (E) en

17/

172

el que X es $-C(R^a)-$ y R^b es un sustituyente opcional en el fenilo puede prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente por tratamiento con por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo. El compuesto (E) correspondiente en el que L es un grupo *N*-imidazol puede prepararse por
 5 reacción del ácido libre correspondiente (E) con 1,1-carbonildimidazol. Los ácidos carboxílicos de (E) en los que X es $-C(R^a)-$ están disponibles en el mercado (por ejemplo ácido 2-bifenilcarboxílico, ácido 4-metil-2-bifenilcarboxílico y ácido 4-trifluorometil-2-bifenilcarboxílico) se conocen en la bibliografía, por ejemplo patente Europea N° EP 0 059 983) o pueden
 10 prepararse fácilmente por un especialista en la técnica usando materiales y procedimientos que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo una síntesis general de ácidos (E) en los que X es $-C(R^a)-$ implica el acoplamiento de Suzuki entre un ácido arilbórico (por ejemplo ácido 4-isopropilfenilbórico) y un derivado éster de ácido benzoico halogenado (por ejemplo 2-yodobenzoato de
 15 etilo) seguido de hidrólisis de la función éster. Las condiciones para el acoplamiento de Suzuki implican calentamiento del ácido bórico y del éster de ácido benzoico halogenado en presencia de una base (por ejemplo carbonato de cesio 2 equiv) y un catalizador de metal de transición (por ejemplo *tetraquis*-trifenilfosfinapaladio (0) 1 %mol) en un disolvente tal como 1,2-
 20 dimetoxietano.

Además, los ácidos correspondientes a los del compuesto (E) con la excepción de que el grupo fenilo que tiene R^b se reemplaza con un grupo cicloalquilo (C_4-C_7) por ejemplo ácido 2-ciclohexilbenzoico y ácido 2-ciclopentilbenzoico pueden prepararse como se describe por Knochel y col
 25 (Tetrahedron 2000 56 4197) por lo que el 2-yodobenzoato de etilo se acopla

con el yoduro de cicloalquilcinc correspondiente en presencia de un catalizador de níquel ($\text{Ni}(\text{acac})_2$) dando el éster etílico del ácido 2-cicloalquilbenzoico que después puede convertirse en el ácido correspondiente por hidrólisis convencional (por ejemplo LiOH acuoso/ MeOH/THF)

- 5 El compuesto amida (E) en el que R^{10} es H se forma por acoplamiento del ácido carboxílico (E) con el compuesto amino (D) El acoplamiento puede realizarse usando un número de procedimientos de formación de enlace amida y reactivos bien conocidos en la bibliografía química Un procedimiento preferido implica la combinación del ácido de (E) con el compuesto amino (D)
- 10 en presencia de exceso de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y exceso de 4-dimetilaminopiridina disuelto en cloruro de metileno Otro procedimiento preferido para acoplar el ácido de (E) con el compuesto amino (D) implica la reacción entre (D) y el cloruro de ácido de (E) La reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo piridina) usando un disolvente tal como
- 15 cloruro de metileno Los procedimientos y reactivos (por ejemplo cloruro de oxalilo) para preparar el cloruro de ácido derivado de E se conocen bien por los especialistas en la técnica

- Como alternativa la etapa de acoplamiento y la etapa en la que se prepara el ácido carboxílico activado de (E) (L es un LG) a partir del ácido de
- 20 (E) (L es $-\text{OH}$) pueden en ciertos casos realizarse en el mismo recipiente Por ejemplo la adición en forma de sólido de la amina (D) en la que R^{21} es bencilo a la mezcla del producto formada por la reacción del ácido libre de (E) con 1,1'-carbonyldiimidazol en THF y el calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura de reflujo da el compuesto (E) en el que R^{10} es H y R^{21} es bencilo

El grupo protector éster en el compuesto (F) puede retirarse dando el ácido carboxílico (F-a) o una sal del mismo por saponificación. Por ejemplo, el tratamiento de una mezcla del compuesto (F) en el que R²¹ es bencilo en 2-propanol con una solución acuosa de hidróxido potásico y el calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura de reflujo da la sal potásica del compuesto (F-a) en el que R¹⁰ es H. El éster bencílico del compuesto (F) también puede desprotegerse por hidrogenación usando procedimientos de hidrogenación convencionales. Como alternativa, en un ejemplo en el que el grupo protector es un éster *terc*-butílico, puede hidrolizarse con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético o una solución de ácido clorhídrico.

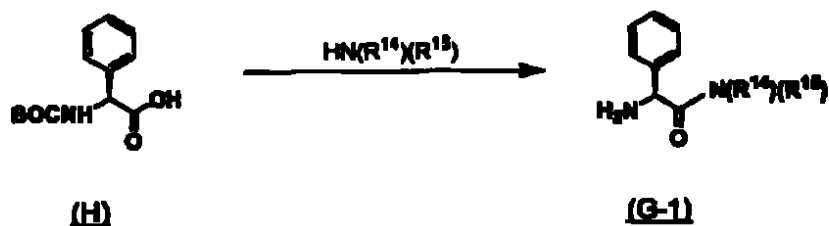
Los compuestos de Fórmula (F) o (F-a) en la que R¹⁰ es alquilo pueden prepararse alquilando el compuesto (F) o (F-a) en condiciones convencionales. Por ejemplo, el compuesto (F-a) en el que R¹⁰ es metilo puede prepararse tratando una solución de (F-a) (R¹⁰ es H) en tolueno con sulfato de dimetilo en presencia de carbonato potásico, hidróxido potásico y sulfato de tetrabutilamonio como se describe en la sección Ejemplos para la preparación del intermedio ácido 2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-8-carboxílico.

El acoplamiento de los intermedios (F-a) y (G) en el compuesto final (IA-2) puede realizarse usando procedimientos de amidación convencionales bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, los descritos en la publicación de solicitud de patente PCT N° WO 03/002533. En un procedimiento, una base tal como diisopropiletilamina se añade fría a una solución de compuestos (F-a) (G), HOBT y un agente de acoplamiento tal como EDC en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno dando el producto final amida (IA-2).

Como alternativa la sal potásica del compuesto (E-a) puede convertirse en un anhídrido mixto por ejemplo por tratamiento de la sal potásica en EtOAc y TEA en el frío con una solución de cloroformiato de isopropilo en tolueno seguido del calentamiento de la reacción a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se le añade una solución del compuesto (G) en EtOAc en el frío (por ejemplo $\sim 20^{\circ}\text{C}$) dando el compuesto (IA-2). En el tratamiento puede ser ventajoso cristalizar el producto de la mezcla de reacción (después del desplazamiento del disolvente en etanol mediante destilación azeotrópica del EtOAc y el tolueno con etanol) en presencia de una base de amina tal como hidróxido amónico acuoso para retirar cualquier material de partida compuesto residual (F-a).

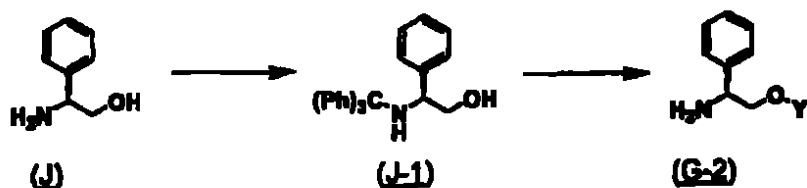
El intermedio apropiadamente sustituido (G) en el que el átomo de carbono al que se une R^6 es quiral o racémico puede prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo el documento WO 03/002533 supra y la patente de Estados Unidos N° 6 369 075).

El compuesto (G) en el que R^6 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ o es H o $-\text{CH}_3$ y X^1 es $-\text{CH}-$ (compuesto (G-1)) puede prepararse convenientemente a partir de Boc-fenilglicinas disponibles en el mercado por tratamiento con $\text{HN}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ y un agente de acoplamiento tal como PyBroP en presencia de una base tal como diisopropiletilamina seguido de la retirada del grupo protector BOC como se ilustra en la ecuación mostrada a continuación para la conversión de (H) en (G-1). Otros sustituyentes R^6 pueden introducirse por aminación reductora por tratamiento de (G-1) con un aldehído o cetona apropiado y un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.



El compuesto (G) en el que R^6 es $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ puede prepararse esterificando el (H) apropiadamente sustituido con R^{20}OH y retirando el grupo protector BOC

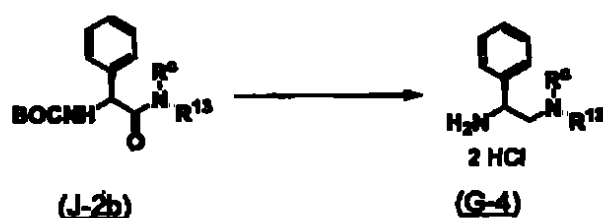
- 5 El compuesto (G) en el que R^6 es $-\text{CH}_2\text{-W-Y}$ puede prepararse como se ilustra en las ecuaciones mostradas a continuación para el compuesto en el que W es $-\text{O}-$ n es 0 R^5 es H y X^1 es $-\text{CH}-$ (compuesto (G-2)) El compuesto (J) que está disponible en el mercado se trata con cloruro de trifenilmetilo en presencia de trietilamina en un disolvente orgánico tal como diclorometano dando el compuesto protegido con amina (J-1) que después se trata con un Y-haluro en presencia de una base (por ejemplo NaH) en un disolvente orgánico (por ejemplo THF) dando después de la retirada del grupo trifenilmetilo por tratamiento con un ácido (por ejemplo HCl 4 M/dioxano) el compuesto (G-2)



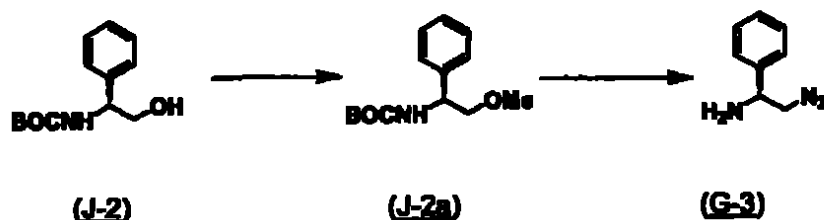
- 15 El compuesto (G) en el que R^6 es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{13})$ puede prepararse como se ilustra en la ecuación mostrada a continuación para el compuesto en el que n es 0 R^5 es H y X^1 es $-\text{CH}-$ (compuesto (G-4)) El compuesto (J-2b) puede prepararse a partir del compuesto (H) de una manera análoga a la descrita anteriormente para la preparación del compuesto (G-1) a partir de (H)

176
177

El compuesto (J-2b) se reduce por tratamiento con, por ejemplo hidruro de aluminio lito en THF dando después de la retirada del grupo protector BOC la amina (G-4)



- 5 Un procedimiento alternativo para fabricar ciertos de los compuestos de Fórmula (I) en la que R^6 es $-\text{CH}_2\text{N(R}^5\text{)(R}^{13}\text{)}$ se realiza mediante el intermedio de azida (G-3) que puede prepararse como se ilustra en las ecuaciones mostradas a continuación Una solución del compuesto (J-2) y trietilamina en cloruro de metileno se trata con cloruro de metanosulfonilo en el frío dando el
- 10 éster metanosulfonato correspondiente (J-2a) que después del tratamiento con azida sódica en dimetilsulfóxido produce la azida (G-3)

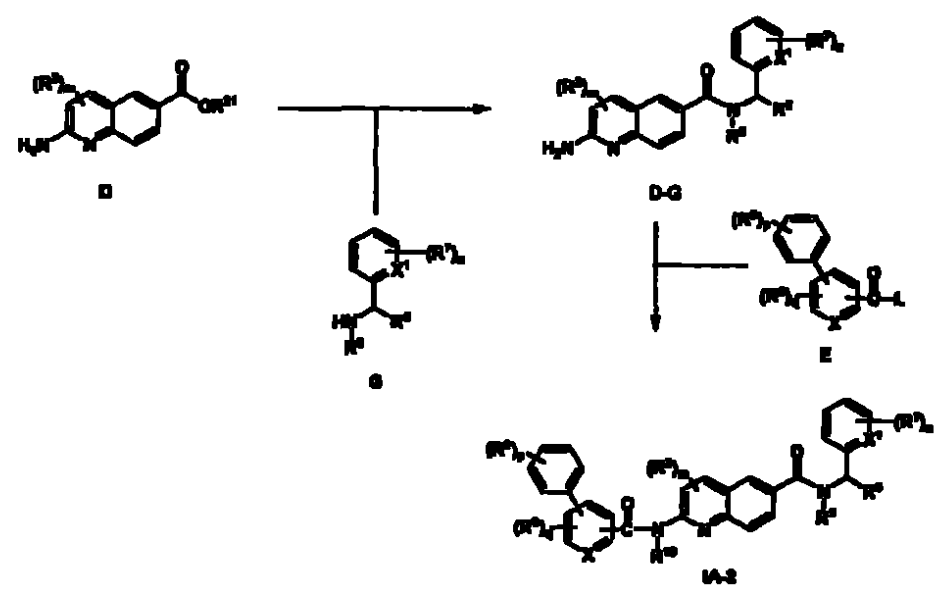


- El compuesto (G-3) puede acoplarse con el derivado de ácido quinolina-6-carboxílico sustituido apropiadamente (F-a) dando el aducto de amida correspondiente en el que R^6 es $-\text{CH}_2\text{N}_3$ El tratamiento con trifenilfosfina y después con hidróxido sódico (solución 1 N) da el compuesto $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ correspondiente que puede derivatizarse adecuadamente proporcionando
- 15

177
178

compuestos de Fórmula (I) en la que R^8 es $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{13})$ (véanse por ejemplo los Ejemplos 5 y 6 mostrados a continuación)

El Esquema Ib mostrado a continuación ilustra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de Fórmula (I) en la que $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^1 es R^{1a} . Como antes los compuestos correspondientes en los que R^1 es R^{1b} pueden prepararse de forma similar tomando como patrón el compuesto (E) en el esquema mostrado a continuación y después R^{1b} en lugar de R^{1a}

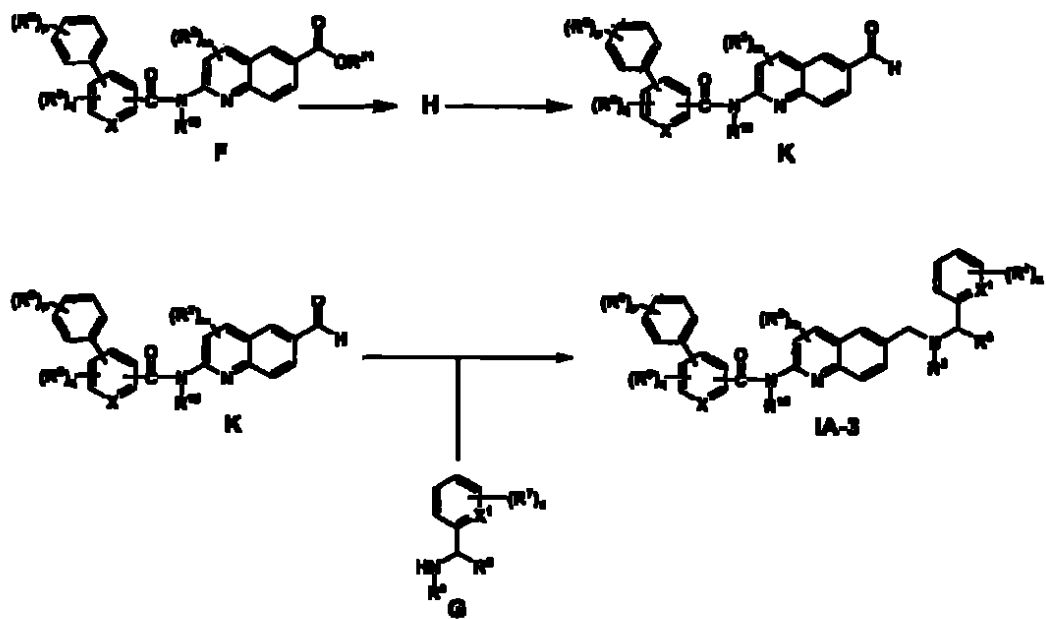


Esquema Ib

El compuesto ácido (D) (R^{21} es H) o una sal del ácido (por ejemplo R^{21} es un catión tal como $\text{K}^{(+)}$) puede acoplarse con el compuesto (G) en condiciones similares a las descritas anteriormente para el acoplamiento del compuesto (F-a) con (G) en el Esquema Ia dando el compuesto (D-G). De igual forma el compuesto (D-G) puede acoplarse después con el compuesto (E) (L es $-\text{OH}$ o LG) en condiciones de amidación similares a las descritas

anteriormente para el acoplamiento del compuesto (D) con (E) en el Esquema la dando el producto (IA-2)

Los compuestos de Fórmula (I) en la que cada uno de R^3 y R^4 es H pueden prepararse como se ilustra en el Esquema II mostrado a continuación



5

Esquema II

La funcionalidad éster del compuesto (F) se reduce por ejemplo con hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico tal como THF, dando el alcohol correspondiente (H) que se oxida por ejemplo con peryodinato de
 10 Dess Martin en CH_2Cl_2 dando el aldehído correspondiente (K) El aldehído (K) se combina con el intermediario (G) en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico dando el compuesto de Fórmula (I) en la que cada uno de R^3 y R^4 son H compuesto (IA-3) del Esquema III

Los procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y
 15 purificación conocidos por un especialista en la técnica pueden usarse para

aislar los compuestos de la presente invención así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Tales técnicas se conocerán por un especialista en la técnica y pueden incluir por ejemplo todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC) cromatografía en
5 columna usando adsorbentes comunes tales como gel de sílice y cromatografía de capa fina) recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir líquido-líquido)

Los compuestos e intermedios de la invención que son de naturaleza básica pueden formar una gran variedad de sales con diversos ácidos
10 inorgánicos y orgánicos. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento o purificación final de un compuesto o haciendo reaccionar de forma separada el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
15 representativas de los presentes compuestos incluyen sales clorhidrato bromhidrato yodhidrato nitrato sulfato bisulfato fosfato fosfato ácido isonicotinato acetato lactato salicilato citrato citrato ácido tartrato pantotenato bitartrato ascorbato succinato maleato gentisinato fumarato gluconato glucuronato sacarato formiato benzoato glutamato
20 metanosulfonato etanosulfonato bencenosulfonato *p*-toluenosulfonato pamoato palmitato malonato estearato laurato malato borato hexafluorofosfato naftilato glucoheptonato lactobionato y launisulfonato y similares. Una sal preferida de los compuestos es la sal clorhidrato

Ciertos de los compuestos e intermedios de la invención son de
25 naturaleza ácida y son capaces de formar sales con bases. Las sales pueden

incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio litio potasio calcio magnesio y similares así como amonio amonio cuaternario y cationes derivados de amina 1ª 2ª o 3ª incluyendo pero sin limitación amonio tetrametilamonio y tetraetilamonio y cationes derivados de metilamina etilamina dimetilamina trimetilamina trietilamina y similares Véase por ejemplo Berge y col *J Pharm Sci* 66 1-19 (1977) Se prefieren las sales sódica y potásica

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos de Fórmula (I) Como se usa en este documento el término "profármaco" significa un compuesto que se transforma in vivo produciendo un compuesto de Fórmula (I) o una sal hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto La transformación puede realizarse por diversos mecanismos tales como a través de hidrólisis en sangre Se proporciona un análisis sobre el uso de profármacos en T Higuchi y W Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol 14 del A.C.S. Symposium Series en Bioreversible Carriers in Drug Design ed Edward B Roche American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 1987 en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996 19 115 y en *J Med Chem* 1996 39 10

Por ejemplo cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico un profármaco puede comprender un éster formado por reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₈) alcaniloximetilo (C₂-C₁₂) 1-(alcaniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono 1-metil-1-(alcaniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono alciloxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono 1-(alciloxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono 1-

metil-1-(alcoxicarbonilo)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono *N*-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono 3-falidilo 4-crotonolactonilo gamma-butirolacton-4-ilo di-*N N*-alquil (C₁-C₂)-amino-
 5 alquilo(C₂-C₃) (tal como *p*-dimetilaminoetilo) carbamoil-alquilo (C₁-C₂) *N N*-di-alquil(C₁-C₂)carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidin-, pirrolidin- o morfolin-alquilo(C₂-C₃)

De forma similar cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol se puede formar un profármaco
 10 reemplazando el átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanolil (C₁-C₆) oximetilo 1-(alcanolil (C₁-C₆) oxi) etilo 1-metil-1-(alcanolil (C₁-C₆) oxi) etilo alcoxi (C₁-C₆) carboniloximetilo *N*-alcoxi (C₁-C₆) carbonil-aminometilo succinolio alcanolio (C₁-C₆) α-aminoalcanolio (C₁-C₄) arilacilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo donde cada grupo α-aminoacilo se
 15 selecciona independientemente entre los L-aminoácidos naturales P (O) (OH)₂, P (O) (O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato)

Cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional amina un profármaco puede formarse por reemplazamiento de un
 20 átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo- RO-carbonilo- NRR-carbonilo- donde cada uno de R y R son independientemente alquilo (C₁-C₁₀) cicloalquilo (C₃-C₇) bencilo o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o un α-aminoacil natural-α-aminoacilo natural - C(OH)C(O)OY' donde Y' es H alquilo (C₁-C₆) o bencilo -C(OY₀)Y₁ donde Y₀ es
 25 alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆) carboxi-alquilo (C₁-C₆) amino-alquilo

(C₁-C₄) o mono-*N*- o di-*N N*-alquil (C₁-C₆)-aminoalquilo -C(Y₂)Y₃ donde Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-*N*- o di-*N N*-alquil (C₁-C₆)-amino morfolino piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo

Muchos de los compuestos de la presente invención contienen uno o
5 más centros asimétricos o quirales y por lo tanto tales compuestos existen en formas estereoisoméricas diferentes (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros) Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los intermedios y compuestos de la presente invención así como las mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas que poseen propiedades útiles en
10 el tratamiento de las afecciones discutidas en este documento o que son intermedios útiles en la preparación de compuestos que tienen tales propiedades forman parte de la presente invención Además la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y atropisómeros Por ejemplo si un intermedio o compuesto de la presente invención contiene un
15 doble enlace o un anillo condensado las formas *cis* y *trans* así como las mezclas se abarcan dentro del alcance de la invención

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica
20 tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada Los enantiómeros pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral También pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de
25 Mosher) separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo

hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua etanol y similares y las formas solvatadas y no solvatadas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Un número de los compuestos de la presente invención e intermedios de los mismos muestran tautomería y por lo tanto pueden existir en formas tautoméricas diferentes en ciertas condiciones. Todas esas formas (por ejemplo todas las formas ceto-enol e imina-enamina) están dentro del alcance de la invención. La representación de cualquier forma tautomérica particular en cualquiera de las fórmulas estructurales de este documento no pretende limitarse con respecto a esa forma sino que significa que es representativa de todo el conjunto tautomérico.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) o a los intermedios de los mismos excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los intermedios o compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno carbono nitrógeno oxígeno fósforo azufre flúor yodo y cloro tales como ^2H ^3H ^{11}C ^{13}C ^{14}C ^{15}N ^{15}N ^{18}O ^{17}O ^{18}O ^{31}P ^{32}P ^{35}S ^{18}F ^{123}I ^{125}I y ^{38}Cl respectivamente.

Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de este documento sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente

Los compuestos de la presente invención inhiben la secreción de MTP/Apo B y por lo tanto son útiles en el tratamiento o prevención de cualquiera de los estados de enfermedad o afecciones en los que los niveles de Apo B colesterol en suero y/o triglicéidos son elevados. Tales estados de enfermedad o afecciones incluyen obesidad aterosclerosis pancreatitis hipercolesterolemia hipertriglicéidemia hiperlipidemia y diabetes. La presente invención también es útil en el tratamiento o control de afecciones de sobrepeso no obesas y afecciones de peso normal donde se desea controlar el peso con el fin de prevenir el desarrollo de una afección de obesidad o sobrepeso o para mantener un peso saludable y óptimo. Además los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de las enfermedades y afecciones que son secuelas clínicas de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente. Además los presentes compuestos son útiles en el tratamiento o prevención de cualquier afección en la que se desea reducir la ingesta de alimento

Por lo tanto la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento o prevención de tales estados de enfermedad o afecciones en un animal que comprende administrar al animal un compuesto de Fórmula (I) preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo. Un subgrupo preferido de estados de enfermedad o afecciones descritos anteriormente en

este documento es la aterosclerosis obesidad hipercolesterolemia hipertriglicéidemia hiperlipidemia y diabetes así como afecciones de sobrepeso no obesas

Los presentes compuestos se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, así como procedimientos de tratamiento o prevención de estados de enfermedad o afecciones que se modulan con inhibidores de la secreción de MTP o Apo-B en un animal, que comprende administrar al animal tal composición farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula (1) y las composiciones que los contienen también son útiles en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en este documento.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente en niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3.000 mg al día al día. La dosis para un ser humano es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg al día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg al día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg al día, generalmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg al día. La dosis y el intervalo de dosificación específicos que pueden usarse depende de un número de factores, incluyendo la edad y el peso del paciente, el modo de administración, la gravedad de la afección o enfermedad que se

trata y la actividad farmacológica del compuesto que se administre. La determinación de los intervalos de dosificación y de las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la práctica habitual en la técnica

Los compuestos de esta invención pueden usarse junto con otros
5 agentes farmacéuticos para el tratamiento de los estados de enfermedad o afecciones descritos en este documento. Por lo tanto, los procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención junto con otros agentes farmacéuticos también se proporcionan por la presente invención.

10 Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse junto con los compuestos de la presente invención incluyen otros agentes anti-obesidad tales como antagonistas del cannabinoide-1 (CB-1) (tales como rimonabant) inhibidores de deshidrogenasa-1 11 β -hidroxi-esteroidea (11 β -HSD tipo 1) agonistas de los péptidos YY (PYY) y PYY (tales como PYY₃₋₃₆ o análogos o
15 derivados de los mismos) agonistas de MCR-4 agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A) inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina) agentes simpatomiméticos agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas del receptor de dopamina (tales como bromocriptina) análogos del receptor hormonal estimulante de melanocitos agonistas del receptor 5HT_{2c}
20 antagonistas de la hormona de concentración de melanina leptina (la proteína OB) análogos de leptina agonistas del receptor de leptina antagonistas de galanina inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina es decir orlistat) agentes anorécticos (tales como un agonista de bombesina) antagonistas del receptor de neuropéptido-Y (por ejemplo antagonistas del
25 receptor de NPY Y5) agentes tromiméticos deshidroepiandrosterona o un

análogo del mismo agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides antagonistas del receptor de orexina agonistas del receptor de péptido-1 de tipo glucagón factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals Inc Tarrytown, NY y Procter y Gamble Company Cincinnati OH) inhibidores de la proteína humana relacionada con agutí (AGRP) antagonistas del receptor de ghrelina antagonistas o agonistas inversos del receptor 3 de histamina agonistas del receptor de neuromedina U y similares.

Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo agentes de disminución del colesterol LDL, agentes de disminución de triglicéridos) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento. Por ejemplo los presentes compuestos pueden usarse junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la expresión del gen de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintetasa, un inhibidor combinado de escualina epoxidasa, un inhibidor de escualina ciclasa, un inhibidor de escualina epoxidasa/ciclasa, un inhibidor de la síntesis del colesterol, un inhibidor de la absorción del colesterol tal como Zetia™ (ezetimibe), un inhibidor de CETP, un modulador de PPAR u otro agente de disminución del colesterol tal como un fibrato, una resina de intercambio de iones, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácido biliar. Otros agentes farmacéuticos útiles en la práctica del aspecto de combinación de la invención incluye inhibidores de la recaptación de ácido biliar, inhibidores del transporte ileal de ácido biliar, inhibidores de ACC, agentes antihipertensivos (tales como Norvasc®), diuréticos, preparaciones de extracto

de ajo secuestrantes de ácido biliar antibióticos antidiabéticos y agentes anti-inflamatorios tales como aspirina o preferiblemente un agente anti-inflamatorio que inhibe la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) en mayor medida que en la que inhibe la ciclooxigenasa-1 (Cox-) tales como celecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 466 823) valdecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 633 272) parecoxib (patente de Estados Unidos N° 5 932 598) deracoxib (CAS RN 169590-41-4) rofecoxib (CAS RN 162011-90-7) etoricoxib (CAS RN 202409-33-4) o lumiracoxib (CAS RN 220991-20-8)

Los agentes antihipertensivos preferidos útiles en la presente invención incluyen bloqueadores del canal de calcio tales como Cardizem® Adalat® Calan® Cardene® Covera® Dilacor® DynaCirc® Procardia XL® Sular® Tiazac® Vascor® Verelan® Isoptin® Nimotop® Norvasc® y Plendil® inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como Accupril® Altace® Captopril® Lotensin® Mavik® Monopril® Prinivil® Univasco® Vasotec® y Zestril®

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos incluyen lovastatina sinvastatina pravastatina fluvastatina atorvastatina o rivastatina más preferiblemente atorvastatina particularmente atorvastatina hemicálcica

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse junto con sustancias que se encuentran en la naturaleza que actúan para reducir los niveles de colesterol en plasma. Estos materiales que se encuentran en la naturaleza se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen por ejemplo extracto de ajo extractos de planta *Hoodia* y niacina

La diabetes (especialmente de Tipo II) resistencia a la insulina alteración de la tolerancia a glucosa o similares y cualquiera de las

complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas pueden tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) junto con uno o más agentes distintos que son útiles en el tratamiento de la diabetes. Tales agentes incluyen activadores de PPAR γ , insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de amilasa, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de aldosa reductasa (ARI) (por ejemplo, zopolrestat), inhibidores de sorbitol deshidrogenasa (SDI), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina o buformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPAR β no glitazona, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC 2993, también conocido como exendina-4), miméticos de insulina (productos naturales de Merck), inhibidores de PKC- β y disyuntores de AGE.

La dosificación del agente farmacéutico adicional depende generalmente de un número de factores que incluyen la salud del sujeto que se trate, la extensión del tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de terapia concurrente, si la hay, y la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación del agente farmacéutico adicional está en el intervalo de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día, preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día. Sin embargo, también puede requerirse alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y peso del sujeto que se trate, la vía de administración deseada, el agente anti-

obesidad particular que se administre y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y dosis óptimas para un paciente particular también está dentro de la capacidad de un especialista en la técnica que se beneficie de la presente descripción.

- 5 De acuerdo con los procedimientos de tratamiento de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (denominada en este documento "combinación") se administra a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. En
- 10 el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico (por ejemplo, otro agente anti-obesidad) pueden administrarse separadamente o en una composición farmacéutica que comprenda a ambos. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral.
- 15 Cuando se administra una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico juntos, tal administración puede ser secuencial o simultánea. Generalmente se prefiere la administración simultánea de las combinaciones de fármacos. Para la administración secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico
- 20 adicional pueden administrarse en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Se prefiere especialmente que tal administración sea oral y simultánea. Cuando se administran secuencialmente un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional, la administración de cada uno de ellos puede ser por procedimientos iguales o
- 25 diferentes.

De acuerdo con los procedimientos de la invención un compuesto de la presente invención o una combinación se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. Por consiguiente un compuesto de la presente invención o una combinación puede administrarse a un paciente
5 separada o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral rectal transdérmica parenteral (por ejemplo intravenosa intramuscular o subcutánea) intracisternal intravaginal intraperitoneal tópica (por ejemplo polvo pomada crema nebulización o loción) bucal o nasal (por ejemplo nebulización gotas o inhalación)

10 Los compuestos de la invención o las combinaciones pueden administrarse solos pero generalmente se administrarán en una mezcla con uno o más excipientes adyuvantes diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados conocidos en la técnica y seleccionados teniendo en cuenta la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional. El
15 compuesto de la invención o la combinación puede formularse para proporcionar formas de dosificación de liberación inmediata retardada modificada sostenida pulsada o controlada dependiendo de la vía de administración deseada y de la especificidad del perfil de liberación en proporción a las necesidades terapéuticas.

20 La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una combinación en una cantidad generalmente en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 75% 80% 85% 90% o incluso 95% (en peso) de la composición normalmente en el intervalo de aproximadamente el 1% 2% o 3% a aproximadamente el 50% 60% o 70%

más frecuentemente en el intervalo de aproximadamente el 1% 2% o el 3% a menos del 50% tal como a aproximadamente el 25% 30% o 35%

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo se conocen por los especialistas en la técnica. Para ejemplos véase Remington. The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams y Wilkins, Baltimore MD, 20ª ed. 2000.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen generalmente soluciones dispersiones suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluyendo disolventes y vehículos) incluyen agua etanol polioles (propilenglicol polietilenglicol glicerol y similares) mezclas adecuadas de los mismos triglicéridos incluyendo aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Un vehículo preferido es éster de ácido caprílico/cáprico de marca Miglyol® con glicerina o propilenglicol (por ejemplo Miglyol® 812 Miglyol® 829 Miglyol® 840) disponible de Condea Vista Co Cranford NJ. La fluidez adecuada puede mantenerse por ejemplo mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina manteniendo el tamaño de partícula requiendo en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones para inyección parenteral también pueden contener excipientes tales como agentes conservantes humectantes emulsionantes y dispersantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas comprimidos chicles pastillas píldoras polvos y preparaciones multi-partículas (gránulos) En tales formas de dosificación sólidas un compuesto de la presente invención o un combinación se mezcla con al menos

5 un excipiente diluyente o vehículo inerte Tales excipientes diluyentes o vehículos incluyen materiales tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o (a) uno o más rellenos o extensores (por ejemplo celulosa microcristalina (disponible como Avicel™ de FMC Corp) almidones lactosa sacarosa manitol ácido silícico xilitol sorbitol dextrosa hidrogenofosfato cálcico

10 dextrina alfa-ciclodextrina beta-ciclodextrina polietilenglicol ácidos grasos de cadena media óxido de titanio óxido de magnesio óxido de aluminio y similares) (b) uno o más aglutinantes (por ejemplo carboximetilcelulosa metilcelulosa hidroxipropilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa gelatina goma arábica etilcelulosa polivinilalcohol pululano almidón pregelatinizado agar

15 tragacanto alginatos gelatina polivinilpirrolidona sacarosa, goma arábica y similares) (c) uno o más humectantes (por ejemplo glicerol y similares) (d) uno o más agentes disgregantes (por ejemplo agar-agar carbonato cálcico almidón de patata o tapioca ácido algínico ciertos silicatos complejos carbonato sódico lauril sulfato sódico almidón glicolato sódico (disponible

20 como Explotab™ de Edward Mendell Co) polivinilpirrolidona reticulada croscarmelosa sódica de tipo A (disponible como Ac-Di-sol™) poliacrilina potásica (una resina de intercambio de iones) y similares) (e) uno o más retardantes de solución (por ejemplo parafina y similares) (f) uno o más aceleradores de la absorción (por ejemplo compuestos amónicos cuaternarios

25 y similares) (g) uno o más agentes humectantes (por ejemplo alcohol de

194
195

5 cetilo monoestearato de glicerol y similares) (h) uno o más adsorbentes (por ejemplo caolín bentonita y similares) y/o (i) uno o más lubricantes (Por ejemplo talco estearato cálcico estearato de magnesio ácido esteárico estearato de polioxilo cetanol talco aceite de ricino hidrogenado ésteres de
sacarosa de ácidos grasos dimetilpolisiloxano cera microcristalina cera de
abeja amarilla cera de abeja blanca polietilenglicoles sólidos lauril sulfato
sódico y similares) En el caso de cápsulas y comprimidos las formas de
dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

10 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden usarse como rellenos en cápsulas de gelatina blandas o duras rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de eche así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y similares.

15 Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos grageas cápsulas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y corazas tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que se libere el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que
20 pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. El fármaco también puede estar en forma micro-encapsulada si es apropiado con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

25 Para los comprimidos el ingrediente activo comprenderá típicamente menos de un 50% (en peso) de la formulación por ejemplo menos de aproximadamente el 10% tal como el 5% o el 25% en peso. La porción predominante de la formulación comprende cargas diluyentes disgregantes.

lubricantes y opcionalmente aromatizantes. La composición de estos excipientes se conoce bien en la técnica. Frecuentemente las cargas/diluyentes comprenderán mezclas de dos o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina, manitol, lactosa (todos los tipos), almidón y fosfato di-cálcico. Las mezclas de carga/diluyente típicamente comprenden menos del 98% de la formulación y preferiblemente menos del 95%, por ejemplo el 93.5%. Los disgregantes preferidos incluyen Ac-di-sol™, Explotab™, almidón y lauril sulfato sódico. Cuando está presente un disgregante, éste comprenderá normalmente menos del 10% de la formulación o menos del 5%, por ejemplo aproximadamente el 3%. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Cuando está presente un lubricante, éste comprenderá normalmente menos del 5% de la formulación o menos del 3%, por ejemplo aproximadamente el 1%.

Los comprimidos pueden fabricarse mediante procesos de compresión convencionales, por ejemplo compresión directa o una granulación húmeda, seca o fundida, procesos de fusión y congelación y extrusión. Los núcleos del comprimido pueden ser mono o multi-capa y pueden recubrirse con sobre-recubrimientos apropiados conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o de la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol de etilo, isopropilalcohol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato

196
147

de bencilo propilenglicol 1 3-butilenglicol dimetilformamida aceites (por ejemplo aceite de semilla de algodón aceite de cacahuate aceite de germen de maíz aceite de oliva aceite de ricino aceite de semilla de sésamo y similares) Miglyol® (disponible de CONDEA Vista Co Cranford NJ) glicerol
5 tetrahidrofurfuralcohol polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de tales diluyentes inertes la composición también puede incluir excipientes tales como agentes humectantes emulsionantes y agentes de suspensión agentes edulcorantes aromatizantes y perfumantes.

10 Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención o las combinaciones incluyen soluciones donde el compuesto activo está totalmente disuelto Los ejemplos de disolventes incluyen todos los disolventes farmacéuticamente precedentes adecuados para la administración oral particularmente aquellos en los que los compuestos de la invención muestran
15 una buena solubilidad por ejemplo polietilenglicol polipropilenglicol aceites comestibles y sistemas basados en glicerilo y glicéridos. Los sistemas basados en glicerilo y glicéridos pueden incluir por ejemplo los siguientes productos de marca (y los productos genéricos correspondientes) Captax™ 355 EP (tricaprilato/caprato de glicerilo de Abitec, Columbus OH) Crodamol™ GTC/C
20 (triglicérido de cadena media de Croda Cowick Hall Reino Unido) o Labrafac™ CC (triglicéridos de cadena media de Gattefosse) Captax™ 500P (triacetato de glicerilo es decir triacetina de Abitec) Capmul™ MCM (mono- y diglicéridos de cadena media de Abitec) Migyol™ 812 (triglicérido caprílico/cáprico de Condea Cranford NJ) Migyol™ 829 (triglicérido
25 caprílico/cáprico/succínico de Condea) Migyol™ 840 (dicaprilato/dicaprato de

propilenglicol de Condea) Labrafil™ M1944CS (glicéridos de oleo de macrogol-6 de Gattefosse) Peceol™ (monooleato de glicerilo de Gattefosse) y Maisine™ 35-1 (monooleato de glicerilo de Gattefosse) De particular interés son los aceites de triglicéridos de cadena media (aproximadamente C₈ a C₁₀)

5 Estos disolventes completan frecuentemente la porción predominante de la composición es decir más de aproximadamente el 50% normalmente más de aproximadamente el 80% por ejemplo aproximadamente el 95% o el 99%. También pueden incluirse adyuvantes y aditivos con los disolventes principalmente en forma de agentes enmascarantes del sabor agentes de

10 palatabilidad y aromatizantes antioxidantes estabilizantes modificadores de la textura y la viscosidad y solubilizantes

Las suspensiones además del compuesto de la presente invención o de la combinación pueden comprender además vehículos tales como agentes de suspensión por ejemplo isoestearilalcoholes etoxilados polioxietileno sorbitol y

15 ésteres de sorbitano celulosa microcristalina metahidróxido de aluminio bentonita agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o vehículos no

20 imitantes adecuados tales como manteca de cacao polietilenglicol o cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal liberando de esta manera el/los componente(s) activo(s)

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos

25 de la presente invención o las combinaciones incluyen pomadas cremas

298
199

lociones polvos y nebulizaciones. Los fármacos se mezclan con un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante tampón o propulsor que pueda requerirse

Muchos de los presentes compuestos son escasamente solubles en
5 agua por ejemplo menos de aproximadamente 1 µg/ml. Por lo tanto las composiciones líquidas en disolventes solubilizantes no acuosos tales como los aceites de triglicéridos de cadena media discutidos anteriormente son la forma de dosificación preferida para estos compuestos.

Las dispersiones amorfas sólidas incluyendo dispersiones formadas
10 mediante un proceso de secado por nebulización también son una forma de dosificación preferida para los compuestos escasamente solubles de la invención. Por dispersión sólida amorfa se entiende un material sólido en el que al menos una porción del compuesto escasamente soluble está en forma amorfa y se dispersa en un polímero soluble en agua. Por amorfo se entiende
15 que el compuesto escasamente soluble es no cristalino. Por cristalino se entiende que el compuesto muestra un orden de gran intervalo en tres dimensiones de al menos 100 unidades de repetición en cada dimensión. De esta manera se entiende que el término amorfo incluye no sólo el material que no está esencialmente ordenado sino también el material que puede tener un
20 pequeño grado de orden pero que el orden está en menos de tres dimensiones y/o sólo en distancias cortas. El material amorfo puede caracterizarse por técnicas conocidas en la técnica tales como difracción en polvo por rayos X (PXRD) cristalografía RMN de estado sólido o técnicas térmicas tales como calorimetría de barrido diferencial (DSC).

149
200

- Preferiblemente al menos una porción principal (es decir al menos aproximadamente el 60% en peso) del compuesto escasamente soluble en la dispersión sólida amorfa es amorfa. El compuesto puede existir dentro de la dispersión sólida amorfa en dominios o regiones relativamente amorfos puros
- 5 en forma de una solución sólida del compuesto distribuido homogéneamente a lo largo del polímero o en cualquier combinación de estos estados o de aquellos estados que sean intermedio entre ellos. Preferiblemente la dispersión sólida amorfa es sustancialmente homogénea de manera que el compuesto amorfo se disperse tan homogéneamente como sea posible a lo
- 10 largo del polímero. Como se usa en este documento sustancialmente homogéneo significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o regiones relativamente amorfos puros dentro de la dispersión sólida amorfa es relativamente pequeña en el orden de menos del 20% en peso y preferiblemente menos del 10% en peso de la cantidad total del fármaco.
- 15 Los polímeros solubles en agua adecuados para el uso en dispersiones amorfas sólidas deberían ser inertes en el sentido de que no reaccionen químicamente con el compuesto escasamente soluble de manera adversa y ser farmacéuticamente aceptables y deberían tener al menos algo de solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo
- 20 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable y debería tener una solubilidad acuosa de al menos 0.1 mg/ml sobre al menos una porción del intervalo de pH de 1-8.

Los polímeros solubles en agua para el uso con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o

ionizables en la solución acuosa. De estos se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos, prefiriéndose más los polímeros celulósicos ionizables.

Los polímeros solubles en agua ejemplares incluyen hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS)

- 5 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP) carboximetilcelulosa (CMEC) celulosa acetato ftalato (CAP) celulosa acetato trimetilato (CAT) polivinilpirrolidona (PVP) hidroxipropilcelulosa (HPC) metilcelulosa (MC) copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO también conocidos como poloxámeros) y mezclas de los
- 10 mismos. Los polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros y mezclas de los mismos. Se prefiere más HPMCAS. Véase la Publicación de Solicitud de Patente Europea Nº 0 901 786 A2 cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

- 15 Las dispersiones amorfas sólidas pueden prepararse de acuerdo con cualquier proceso para formar dispersiones amorfas sólidas que dé como resultado al menos una porción mayor (al menos el 60%) del compuesto escasamente soluble que esté en estado amorfo. Tales procesos incluyen procesos mecánicos, térmicos y disolventes. Los procesos mecánicos
- 20 ejemplares incluyen molido y extrusión; los procesos de fusión incluyen fusión a temperatura elevada, fusión modificada con disolvente y procesos de fusión-congelación; y los procesos disolventes incluyen precipitación sin disolvente, recubrimiento por nebulización y secado por nebulización. Véanse por ejemplo las siguientes Patentes de Estados Unidos cuyas descripciones
- 25 pertinentes se incorporan en este documento como referencia. Nº 5 456 923 y

5 939 099 que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión N° 5 340 591 y 4 673 564 que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molido y N° 5 707 646 y 4 894 235 que describen la formación de dispersiones mediante procesos de fusión-
5 congelación En un proceso preferido la dispersión sólida amorfa se forma por secado por nebulización como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 0 901 786 A2 En este proceso el compuesto y el polímero se disuelven en un disolvente tal como acetona o metanol y después el disolvente se retira rápidamente de la solución por secado por nebulización
10 formando la dispersión sólida amorfa Las dispersiones amorfas sólidas pueden prepararse para que contengan hasta aproximadamente el 99% en peso del compuesto por ejemplo el 1% en peso 5% en peso 10% en peso 25% en peso 50% en peso 75% en peso 95% en peso o 98% en peso según se desea

15 La dispersión sólida puede usarse como la forma de dosificación en sí misma o puede servir como producto de uso para fabricación (MUP) en la preparación de otras formas de dosificación tales como cápsulas comprimidos soluciones o suspensiones Un ejemplo de una suspensión acuosa es una suspensión acuosa de una dispersión secada por nebulización 1:1 (p/p) de
20 compuesto/HPMCAS-HF que contiene 2.5 mg/ml de compuesto en polisorbato-80 al 2% Las dispersiones sólidas para uso en un comprimido o cápsula generalmente se mezclarán con otros excipientes o adyuvantes que se encuentran típicamente en tales formas de dosificación Por ejemplo una carga ejemplar para las cápsulas contiene una dispersión secada por nebulización
25 2:1 (p/p) de compuesto/HPMCAS-MF (80%) lactosa (flujo rápido) (15%)

celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®-102) (15.8%) almidón sódico (7%) lauril sulfato sódico (2%) y estearato de magnesio (1%)

Los polímeros de HPMCAS están disponibles en calidades baja media y alta como Aqoat®-LF Aqoat®-MF y Aqoat®-HF respectivamente de Shin-Etsu
5 Chemical Co. LTD Tokio Japón Generalmente se prefieren las calidades superiores de MF y HF

Los siguientes párrafos describen formulaciones dosificaciones ejemplares etc. útiles para animales no humanos La administración de los compuestos de la presente invención y de las combinaciones de los
10 compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad puede realizarse oralmente o no oralmente

Una cantidad de un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anti-obesidad se administra de tal forma que se reciba una dosis eficaz.
15 Generalmente una dosis diaria que se administra oralmente a un animal está entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal por ejemplo entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 300 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 100 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal o entre
20 aproximadamente 0.01 y aproximadamente 25 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 10 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 5 mg/kg

Convenientemente un compuesto de la presente invención (o una combinación) puede realizarse en agua potable para que se ingiera una dosis
25 terapéutica del compuesto con el suplemento diario de agua El compuesto

puede medirse directamente en agua potable preferiblemente en forma de un líquido o concentrado soluble en agua (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua)

Convenientemente un compuesto de la presente invención (o una combinación) también puede añadirse directamente al alimento como tal o en forma de un suplemento alimentario animal también denominado premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del compuesto en un excipiente diluyente o vehículo se emplea más comúnmente para la inclusión del agente en el alimento. Los excipientes, diluyentes o vehículos adecuados son líquidos o sólidos según se desee tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorca y harina de maíz, melaza, urea, harina de hueso y mezclas minerales tales como las empleadas comúnmente en alimentos de granja. Un excipiente diluyente o vehículo particularmente eficaz es el alimento del animal respectivo en sí mismo, esto es, una pequeña porción de tal alimento. El vehículo facilita la distribución uniforme del compuesto en el alimento finalizado con el que se combina la premezcla. Preferiblemente, el compuesto se mezcla minuciosamente en la premezcla y posteriormente el alimento. En este aspecto, el compuesto puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de semilla de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y después mezclarse con el vehículo. Se apreciará que las proporciones del compuesto en el concentrado pueden variarse ampliamente ya que la cantidad del compuesto en el alimento finalizado puede ajustarse mezclando la

~~204~~
204
205

proporción adecuada de la premezcla con el alimento obteniendo un nivel deseado de compuesto

Los concentrados de alta potencia pueden mezclarse mediante el fabricante de alimento con un vehículo proteico tal como harina de aceite de semilla de soja y otras harinas como se ha descrito anteriormente produciendo suplementos concentrados que son adecuados para alimentar directamente a los animales. En tales casos se permite que los animales consuman la dieta usual. Como alternativa tales suplementos concentrados pueden añadirse directamente al alimento produciendo un alimento finalizado nutricionalmente equilibrado que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan minuciosamente mediante procedimientos convencionales tales como en un mezclador de doble husillo para garantizar la homogeneidad.

Si el suplemento se usa como un aderezo superior para el alimento éste ayuda de igual forma a garantizar la uniformidad de distribución del compuesto a través de la parte superior del alimento aderezado.

El agua potable y el alimento eficaces para aumentar la deposición de carne magra y para mejorar la proporción de carne magra a grasa generalmente se preparan mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de alimento para animales para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en el alimento o en el agua.

El alimento medicado preferido para cerdos ganado ovejas y cabras generalmente contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de

alimento la cantidad óptima para estos animales normalmente es de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de alimento

El alimento de aves de corral y mascotas domésticas preferido contiene
5 normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimento

Para la administración parenteral a animales los compuestos de la
10 presente invención (o combinación) pueden prepararse en forma de una pasta o una perla y administrarse en forma de un implante normalmente bajo la piel de la cabeza o de la oreja del animal en el que se busca aumentar la deposición de carne magra y mejorar la proporción de carne magra a grasa

Las formulaciones en pasta pueden prepararse dispersando el fármaco
15 en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete aceite de sésamo aceite de maíz o similares

Las perlas que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención una composición farmacéutica o una combinación pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o una
20 combinación con un diluyente tal como carbowax cera de camuba y similares y puede añadirse un lubricante tal como estearato de magnesio o calcio para mejorar los procesos de formación de gránulos

Se reconoce por supuesto que puede administrarse más de una perla a un animal para conseguir el nivel de dosificación deseado que proporcionará el
25 aumento en la deposición de carne magra y la mejora en la relación de carne

magra a grasa deseada. Además los implantes también pueden hacerse periódicamente durante el periodo de tratamiento del animal con el fin de mantener un nivel de fármaco adecuado en el cuerpo del animal

La presente invención tiene varias características veterinarias
5 ventajosas. Para el propietario de la mascota o el veterinario que desee incrementar la magrez y/o eliminar la grasa indeseada de los animales de compañía la presente invención proporciona los medios mediante los que esto puede realizarse. Para el criador de aves de granja vacas y cerdos la utilización del procedimiento de la presente invención proporciona animales
10 más delgados que suponen un precio de venta mayor en la industria de la carne

Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes Ejemplos. Se entiende sin embargo que las realizaciones de la invención no se limitan a los detalles específicos de estos Ejemplos ya que se
15 conocerán otras variaciones de los mismos o se harán obvias en vista de la presente descripción para un especialista en la técnica

Ejemplos

A menos que se especifique otra cosa los materiales de partida están generalmente disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals
20 Co (Milwaukee WI) Lancaster Synthesis Inc. (Windham NH) Acros Organics (Fairlawn NJ) Maybridge Chemical Company Ltd (Cornwall Inglaterra) Tyger Scientific (Princeton NJ) y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres Inglaterra) o pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica a partir de materiales fácilmente disponibles

25

Procedimientos Experimentales Generales

Los espectros de RMN se registraron sobre un Varian Unity™ 400 o 500 (disponible de Varian Inc. Palo Alto CA) a temperatura ambiente a 400 y 500 MHz ^1H respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) con respecto al disolvente residual como referencia interna. La forma de pico se denota como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho; s muy a, singlete muy ancho; m a, multiplete ancho; 2s, dos singletes. En algunos casos sólo se dan picos de ^1H RMN representativos.

Los espectros de masas se registraron por análisis de flujo directo usando modos de barrido por ionización química a presión atmosférica positiva y negativa (aPCI). Se usó un espectrómetro de masas modelo Waters ApCI/EM ZMD con sistema de manejo de líquido Gilson 215 para realizar los experimentos.

El análisis de la espectrometría de masas también se obtuvo mediante el procedimiento de gradiente de HPLC-FI para la separación cromatográfica. La identificación del peso molecular se registró por modos de barrido por ionización por electronebulización positiva y negativa (IEN). Se usó un espectrómetro de masas Waters/Micromass IEN/EM modelo ZMD o LCZ equipado con sistema de manejo de líquido Gilson 215 y HP 1100 DAD para realizar los experimentos.

Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y sólo se da el ión de menor masa. Los picos de EM se dan para todos los ejemplos.

228
204

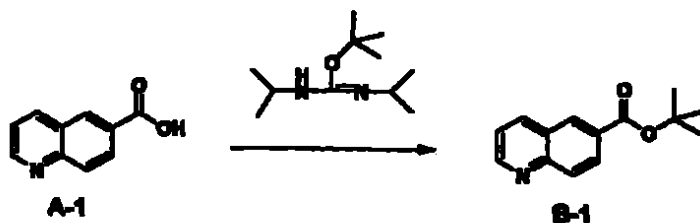
Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible de PerkinElmer Inc. Wellesley MA) usando la línea D del sodio ($\delta = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se proporcionan como se indica a continuación $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$) y disolvente

5 La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 μm J T Baker Phillipsburg NJ) o Gel de Sílice 50(EM Sciences™ Gibbstown NJ) en columnas de vidrio o en columnas Biotage™ (ISC Inc. Shelton CT) a baja presión de nitrógeno La cromatografía radial se realizó usando un Chromatotron™ (Harrison Research)

10 En el siguiente análisis se han empleado ciertas abreviaturas y acrónimos comunes que incluyen h (hora(s)) PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino-fosfonio) BOC (*tert*-butoxicarbonilo) DMSO (dimetilsulfóxido) EtOAc (acetato de etilo) HOBT (1-hidroxibenzotriazol) EDC (clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodiimida) LAH (hidruro de litio y
15 aluminio) Peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona) DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) y THF (tetrahidrofurano)

Preparación de Intermedios Clave

Preparación del Intermedio éster *tert*-butilico del ácido quinolina-6-carboxílico



20

A una solución de 2-*tert*-butil-1,3-diisopropil-isourea preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Matias L. J. *Synthesis*, 1979 561

229
210

(115 g 575 mM 5 equiv) en CH_2Cl_2 (200 ml) a 0°C se le añadió en una porción A-1 (19.9 g 115 mM 1 equiv). El baño de hielo se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante una noche (16 h). La mezcla se enfrió a 0°C y el precipitado que se formó se retiró por filtración. El filtrado se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y NaHCO_3 acuoso se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró dando B-1 en forma de un aceite. El aceite se purificó por filtración a través de un lecho de gel de sílica eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 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). EM 231 ($m+1$).

Preparación del Intermedio éster *tert*-butilico del ácido 1-oxi-quinolina-6-carboxílico



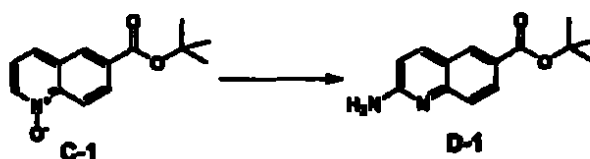
15

A una solución de éster *tert*-butilico del ácido quinolina-6-carboxílico (B-1 22.0 g 95.65 mM 1 equiv) y complejo de urea- H_2O_2 (18.0 g 191.3 mM 2 equiv) en THF a 0°C se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (27.1 ml 191.3 mM 2 equiv) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico 1 M (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de HCl 0.5 N (200 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Las fracciones de CH_2Cl_2 combinadas se lavaron con bicarbonato acuoso y agua.

se secaron (MgSO_4) se filtraron y se concentraron dando un material sólido. El sólido se suspendió en 90 ml de una solución de EtOAc/hexanos (1/2) y se agitó durante 15 minutos. El producto C-1 se recogió por filtración y las aguas madres se concentraron. Este procedimiento se repitió dos veces con las
5 aguas madres disminuyendo el volumen de disolvente por 0.5 cada vez. Rendimiento total de 23.61 g. El producto se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.79 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 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, 1H), 1.62 (s, 9H).

10 Preparación del Intermedio éster *tert*-butilico del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico



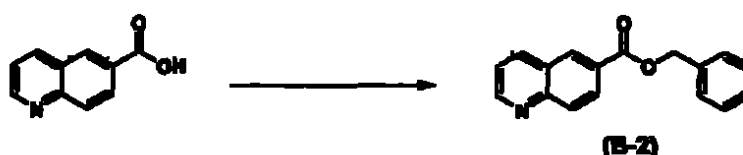
A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 1-oxi-quinolina-6-carboxílico (C-1, 12.3 g, 50 mM, 1 equiv.) en cloroformo (120 ml) se le añadió
15 cloruro de *p*-toluenosulfonilo (12.4 g, 65 mM, 1.3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió a 0°C. Se añadió en una porción NH_4OH acuoso al 10% (120 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 h. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y las
20 fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las fracciones de cloroformo combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron dando un material sólido. El sólido se suspendió en acetato de etilo (40 ml) y el producto se recogió por filtración.

24
212

dando 8.5 g del compuesto D-1. Las aguas madres se concentraron a la mitad y se recogió un cultivo más de 2.25 g de producto. Rendimiento total de 10.75 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.30 (d, 1.67 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7 Hz, 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). EM 245 ($M+1$).

Preparación del intermedio éster bencílico del ácido quinolina-6-carboxílico

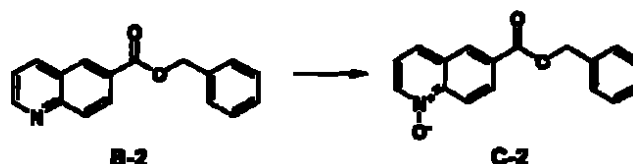


A una solución de ácido quinolina-6-carboxílico (2.0 g, 11.6 mmol) en EtOAc (30 ml) se le añadió carbonildimidazol (2.15 g, 13.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que todos los sólidos se habían disueltos. Se añadió alcohol bencílico (1.4 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Después, la mezcla se extrajo sucesivamente con HCl acuoso 1 N (25 ml), NaHCO_3 acuoso y salmuera. La evaporación del disolvente dio un sólido que se trituró con 1:1 de EtOAc/hexano frío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (1.9 g, 62%).

^1H RMN (señales seleccionadas, CD_3OD) δ = 9.00 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 5.43 (s, 2H).

Preparación del intermedio éster bencílico del ácido 1-oxo-quinolina-6-carboxílico

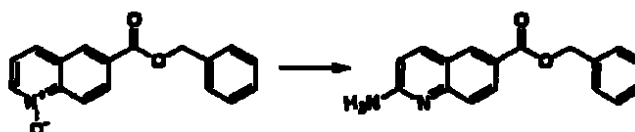
212
213



A una solución de éster bencílico del ácido quinolina-6-carboxílico (5 g 18.9 mmol) y complejo de urea- H_2O_2 (3.0 g 32 mmol) en CH_2Cl_2 (75 ml) se le añadió anhídrido ftálico (4 g 26.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con bisulfato sódico 1 M (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de HCl 0.5 N (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO_3 ac. y salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron dando un sólido que se trituró con 1:1 de EtOAc/hexano frío proporcionando el compuesto del título (4.8 g 91%).

^1H RMN (señales seleccionadas CDCl_3) δ = 8.79 (d 1H) 8.63 (d 1H) 8.58 (d 1H) 8.35 (dd 1H) 7.82 (d 1H) 5.43 (s 2H)

Preparación del intermedio éster bencílico del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico



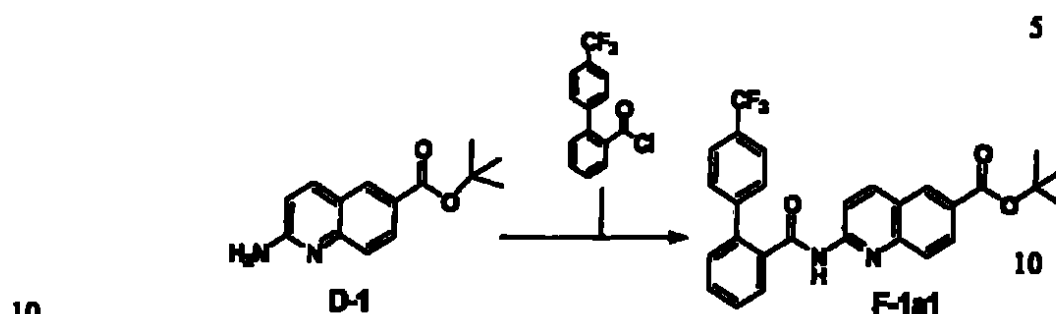
A una solución de éster bencílico del ácido 1-oxo-quinolina-6-carboxílico (10 g 35.8 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (10 g 53.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. En un segundo matraz separado se añadió trietilamina (25 ml 178 mmol) a una suspensión de NH_4Cl (9.7 g 178 mmol) en CH_2Cl_2 . Esta mezcla

se agitó durante 30 minutos y después se añadió lentamente a la primera mezcla de reacción. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h y después la reacción se enfrió a 5°C. Se recogió un sólido por filtración. Este se suspendió con agua (100 ml) a temperatura ambiente. El compuesto del

5 título (4.8 g, 48%) se recogió por filtración lavando con metanol frío.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8.32 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.47-7.32 (series de m, 6H), 6.86 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.34 (s, 2H).

Preparación del Intermedio éster *tert*-butilico del ácido 2-[4-(trifluorometilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



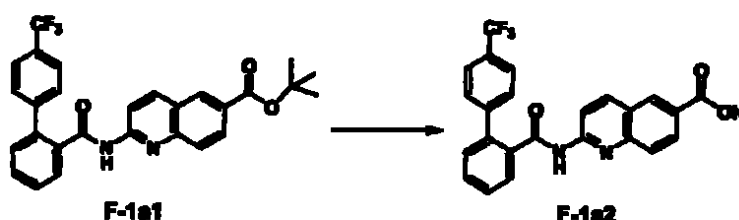
A una solución de éster *tert*-butilico del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico (D-1, 4.68 g, 19.15 mM, 1.02 equiv.) y piridina (4.65 ml, 57.45 mM, 3 equiv.) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido (5.0 g, 18.78 mM, 1.0 equiv.) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla se agitó a

15 temperatura ambiente durante 2 h, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con HCl 1 N y agua. La fracción de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando 4:1 de hexanos/acetato de etilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.51 (d, J = 1.7 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). EM 493(M+1).

20

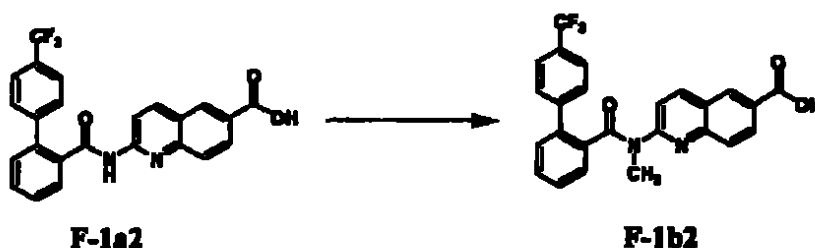
Preparación del Intermedio ácido 2-[(4-Trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



El Intermedio éster *tert*-butilico del ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (F-1a1, 90 g) se disolvió en 50 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró proporcionando el compuesto F-1a2. El compuesto se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 11.49 (s, 1H), 8.56 (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). EM 493 ($M + 1$).

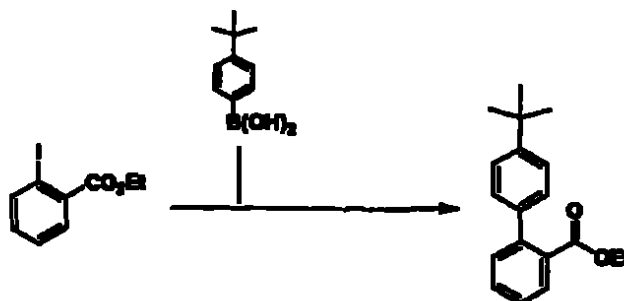
Preparación del Intermedio ácido 2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



A una solución de ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (F-1a2, 200 mg, 0.46 mM) en tolueno (3.0 ml) se le añadió Bu_4NHSO_4 (15.6 mg, 0.046 mM), K_2CO_3 en polvo preparado

recientemente (127 mg 0.92 mM) y KOH (128 mg 2.28 mM). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se calentó a 70°C y se le añadió gota a gota $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ (95 μl 1.01 mM). La mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. El análisis CL/EM reveló que el residuo era una mezcla del
5 ácido F-1b2 y el correspondiente éster metílico. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en 5 ml de THF/metanol/ H_2O (3:1:1) y la mezcla resultante se agitó hasta que el éster metílico se había consumido completamente (2 h). La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y el pH se ajustó a 2.0 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo 3 veces
10 con EtOAc. Las fracciones de EtOAc combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando F-1b2 (180 mg) en forma de un sólido incoloro.

Preparación del Intermedio éster etílico del ácido 4-*tert*-butilbifenil-2-carboxílico



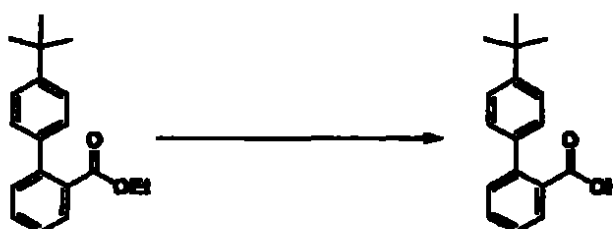
15

A una mezcla de 2 yodobenzoato de etilo (32.3 g 117 mmol) ácido 4-*tert*-butilbórico (25 g 140.4 mmol) y carbonato de cesio (91.22 g 280 mmol) en dimetoxietano (300 ml) se le añadió *tetraquis*-*trif*enilfosfina paladio (0) (1.0 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 h, después se enfrió y se
20 recogió en agua. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite pardo (33 g) Éste se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (señales seleccionadas CDCl_3) 8,18 (d 1H) 7,80 (dd 1H)
 5 7,55 (d 1H) 7,50 (d 1H) 7,41 (d 2H) 7,26 (d 2H) 4,08 (c, 2H) 1,36 (s 9H)
 0,94 (t, 3H)

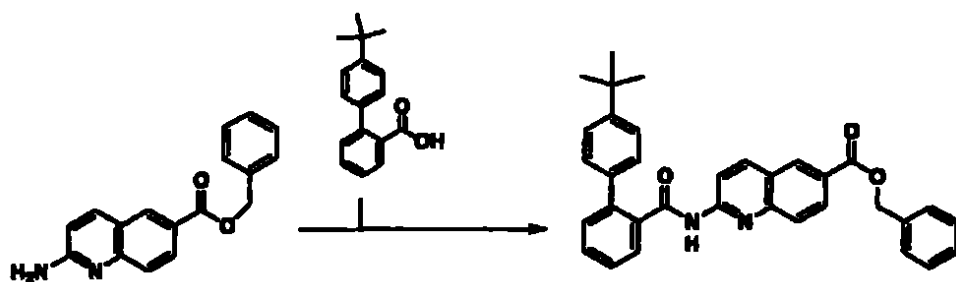
Preparación del Intermedio ácido 4-*tert*-butilbifenil-2-carboxílico



Se recogió éster etílico del ácido 4-*tert*-butilbifenil-2-carboxílico bruto
 10 (33 g aproximadamente-117 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) metanol
 (50 ml) y agua (40 ml) Se añadió hidróxido de litio monohidrato (7,36 g 176
 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente
 durante 3 días. La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Después la
 fase acuosa se acidificó usando HCl ac. 6 N y se extrajo tres veces con EtOAc .
 15 Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se
 concentraron. El residuo sólido se trituró con hexano produciendo el
 compuesto del título en forma de un sólido blanco (18,7 g 63%).

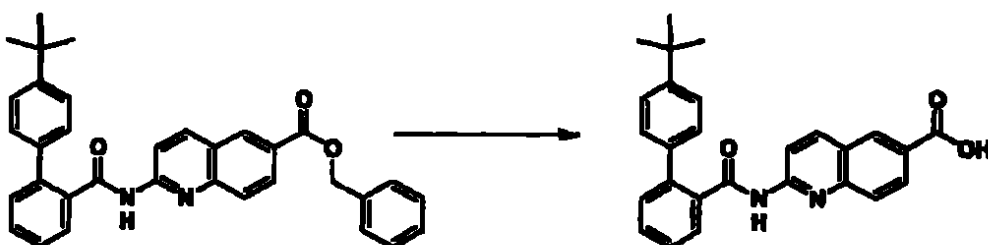
^1H RMN (señales seleccionadas $\text{DMSO}-d_6$) 7,66 (dd 1H) 7,53 (m 1H)
 7,41 (d 2H) 7,25 (d 2H) 1,29 (s 9H)

20 Preparación del Intermedio éster bencílico del ácido 2-[(4-*tert*-butilbifenil-2-
 carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico



A una solución de éster bencílico del ácido 2-aminoquinolina-6-carboxílico (25 g 100 mmol) y ácido 4-*tert*-butilbifenil-2-carboxílico (19.5 g 70 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se le añadió 4-dimetilaminopindina (9.77 g 80 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (19.2 g 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El compuesto del título (28.6 g 79%) se aisló por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5% al 30% en hexano.

Preparación del Intermedio ácido 2-[(4-*tert*-butilbifenil-2-carbonyl)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio monohidrato (3.5 g 83.4 mmol) a una solución de éster bencílico del ácido 2-[(4-*tert*-butilbifenil-2-carbonyl)-amino]-quinolina-6-carboxílico (28.6 g 55.6 mmol) disuelto en metanol (220 ml). THF

(110 ml) y agua (83 ml) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío El residuo se recogió en agua y se acidificó usando HCl acuoso 6 M El compuesto del título (20.0 g 85%) se recogió por filtración lavando con Et₂O y secando

5 Los siguientes intermedios se prepararon a partir de éster bencílico del ácido 2-aminoquinolina-6-carboxílico de una manera similar a la preparación del intermedio éster bencílico del ácido 2-[(4-*terc*-butilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

éster bencílico del ácido 2-[(4-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-metilbifenil-2-carboxílico)

10 éster bencílico del ácido 2-[(4-etilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-etilbifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4-propilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-propilbifenil-2-carboxílico)

15 éster bencílico del ácido 2-[(4-isopropilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4'-isopropilbifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4-metoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-metoxibifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-etoxibifenil-2-carboxílico)

20 éster bencílico del ácido 2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-isopropoxibifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4-*terc*-butoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4-*terc*-butoxibifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4'-metiltiobifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4 -metiltiobifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(6 4 -dimetilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 6 4'-dimetilbifenil-2-carboxílico)

5 éster bencílico del ácido 2-[(4' isopropil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4 -isopropil-6-metilbifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4 -*tert*-butil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4 -*tert*-butil-6-metilbifenil-2-

10 carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(6-metil-4 -trifluorometilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 6-metil-4 -trifluorometilbifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(6 4 -dimetoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-

15 carboxílico (por acoplamiento con ácido 6 4 -dimetoxibifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(6-metoxi-4 -metilbifenil 2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 6-metoxi-4 -metilbifenil-2-carboxílico)

éster bencílico del ácido 2-[(4 -*tert*-butil-6-metoxibifenil-2-carbonil)-amino]-

20 quinolina-6-carboxílico (por acoplamiento con ácido 4 -*tert*-butil-6-metoxibifenil-2-carboxílico)

Los siguientes intermedios se prepararon a partir de los ésteres bencílicos correspondientes de una manera similar a la preparación del intermedio ácido 2-[(4 -*tert*-butilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

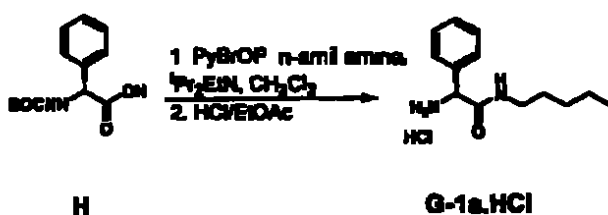
25 ácido 2-[(4 -metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

- ácido 2-[(4 -etilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -propilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -isopropilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -metoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 5 ácido 2-[(4 -etoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -isopropoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -*tert*-butoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4'-metiltiobifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6,4 -dimetilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 10 ácido 2-[(4 -isopropil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4'-*tert*-butil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6-metil-4 -trifluorometilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6,4 -dimetoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6-metoxi-4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 15 ácido 2-[(4'-*tert*-butil-6-metoxibifenil-2-carbonil) amino]-quinolina-6-carboxílico

Ejemplo 1

(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

- (a) Preparación del Intermedio clorhidrato de (S)-2-amino-N-pentil-2-fenil-
 20 acetamida



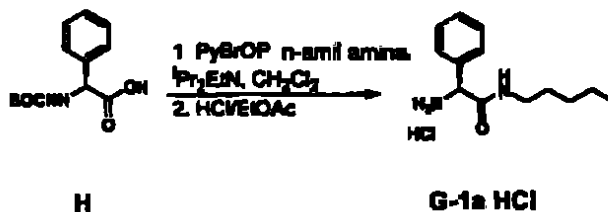
- ácido 2-[(4 -etilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -propilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 isopropilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2 [(4 metoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 5 ácido 2-[(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 isopropoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -*tert*-butoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2 [(4 -metiltiobifenil 2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6 4 -dimetilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 10 ácido 2-[(4 -isopropil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(4 -*tert*-butil-6-metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6-metil-4 -trifluorometilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6 4 -dimetoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 ácido 2-[(6-metoxi-4 -metilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico
 15 ácido 2-[(4 *tert*-butil-6-metoxibifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

Ejemplo 1

(pentilcarbamoil-fenil-metil) amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil)-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

(a) Preparación del Intermedio clorhidrato de (S)-2-amino-N-pentil-2-fenil-

20 acetamida

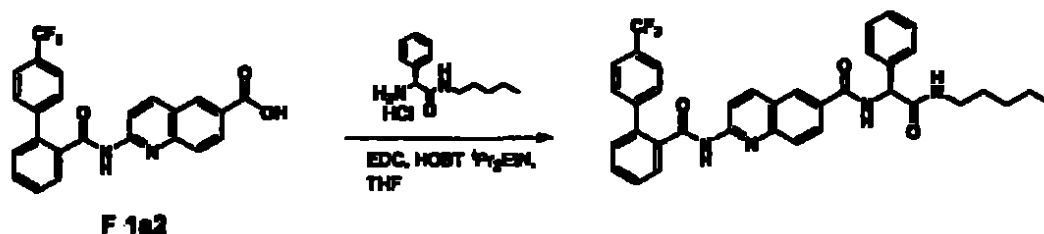


Se recogieron PyBrOP (2.2 g 4.78 mM) y *N*-Boc-fenilglicina (H 1.2 g 4.78 mM) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió *N*-amilamina y la mezcla resultante se trató con diisopropiletilamina (2.5 ml 14.3 mM). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La fracción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexanos dando 1.19 g de clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-pentil-2-fenil-acetamida.

El producto anterior se recogió en 5 volúmenes de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró hasta una espuma y se secó a alto vacío durante una noche.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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) Preparación de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (*S*)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Se combinaron ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (F-1a2, 1.2 g 2.53 mM), EDC (0.79 g 6.34 mM), HOBT (0.86 g 6.34 mM) y clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-pentil-2-fenil-acetamida (0.78 g 3.05 mM) y se disolvieron en THF (12.5 ml). La mezcla se trató con diisopropiletilamina (2.20 ml 13 mM) y se agitó a temperatura ambiente.

durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fracción de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona al 30% en hexanos dando 1.36 g (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico en forma de un sólido amorfo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (solapamiento de 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). EN EM 639 (m+1).

(c) Preparación de la Forma Cristalina A de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

Se disolvió (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (100 mg) preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1(b) con calentamiento en una mezcla 7:1 de etanol/agua (20 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 48 h. El sólido se recogió por filtración. Rendimiento de 86 mg.

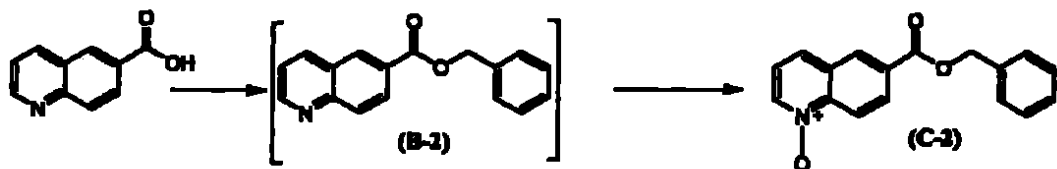
El análisis de la forma A por microscopía de fusión reveló un evento de fusión a una temperatura inicial de 179°C.

(d) Preparación de la Forma Cristalina B de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

Se disolvió (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (100 mg) preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1(b) con calentamiento en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexanos (10 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 48 h. El sólido se recogió por filtración. Rendimiento de 78 mg. El análisis de la forma B por microscopía de fusión reveló un evento de fusión a una temperatura inicial de 187°C.

Preparación alternativa de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

(a) Preparación del Intermedio éster bencílico del ácido 1-oxi-quinolina-6-carboxílico



Se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (51.56 g, 0.318 mol) a una suspensión de ácido 6-quinolina-carboxílico (50 g, 0.289 mol) en 2-metiltetrahydrofurano (500 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó de 40°C a 45°C y se mantuvo a esa temperatura durante de dos a seis horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió de 20°C a 25°C y se le añadió alcohol bencílico (34.39 g, 0.318 mol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante de 10 a 18 horas de 20°C a 25°C, después se lavó sucesivamente con HCl 2 N (300 ml), una solución acuosa de NaHCO₃ (300 ml) y una solución acuosa de NaCl (350 ml).

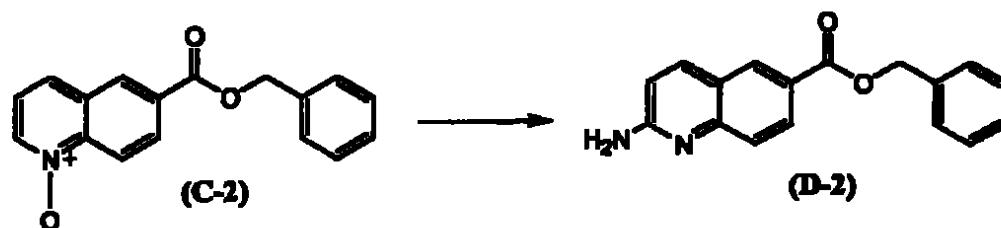
Se asumió un rendimiento del 95% (72.23 g 0.274 mol) del producto éster bencílico resultante (B-2) para la solución de reacción. Después el 2-metiltetrahydrofurano se desplazó al vacío con 1,2-dicloroetano hasta un volumen de reacción final de 725 ml. Después a la mezcla de reacción se le
5 añadieron 2-metiltetrahydrofurano (1.100 ml) anhídrido ftálico (105.76 g 0.714 mol) y complejo de urea y peróxido de hidrógeno (44.16 g 0.469 mol). Después la suspensión resultante se agitó durante de 24 a 36 horas de 20°C a 25°C. Después a la mezcla de reacción se le añadieron tiosulfato sódico acuoso (900 ml) y 2 metiltetrahydrofurano (360 ml) y después todo se agitó
10 durante 1 hora de 20°C a 25°C. Se añadió una solución acuosa de HCl 2 N la mezcla de reacción se agitó y las fases orgánica y acuosa se separaron. Después la fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de NaHCO₃ (1.825 ml 725 ml) y una vez con una solución acuosa de NaCl (365 ml). Después la fase del producto orgánico se concentró al vacío y los
15 disolventes de reacción se intercambiaron por acetato de etilo hasta un volumen final de 260 ml. A la suspensión de reacción resultante se le añadieron hexanos (450 ml) y la mezcla de reacción se enfrió de 0°C a 5°C y se agitó durante de 3 a 8 horas. El producto (C-2) se recogió por filtración (73.15 g rendimiento del 95%).

20 Intermedio (B-2) ¹H RMN (señales seleccionadas DMSO-d₆) 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)

Producto (C-2) ¹H RMN (señales seleccionadas DMSO-d₆) δ = 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) Preparación del Intermedio éster bencílico del ácido 2-Amino-quinolina-
25 6-carboxílico

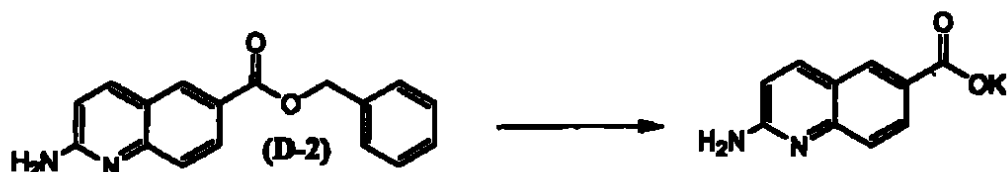
226
227



A una solución de éster bencílico del ácido 1-oxi-quinolina-6-carboxílico (114.29 g 0.409 mol) en 1,2-dicloroetano (1.368 ml) se le añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (109.24 g 0.573 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 de una a cuatro horas de 20°C a 25°C. En un reactor separado se añadió trietilamina (135.04 g 1.334 mol) a una suspensión de cloruro amónico (65.63 g 1.227 mol) en 1,2-dicloroetano (342 ml). Después la suspensión de cloruro amónico se enfrió de -5°C a -10°C. Después la solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo se añadió durante de tres a cuatro horas a la suspensión de 10 cloruro amónico que se mantuvo de -10°C a -5°C. La mezcla de reacción se agitó durante de 8 a 16 horas de -10°C a -5°C y el producto se obtuvo por filtración. Después el producto se suspendió en agua (1.150 ml) durante de 8 a 16 horas de 20°C a 25°C y se aisló por filtración (62.33 g rendimiento del 55%).

15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8.32 (d 1H) 8.03 (d 1H) 7.97 (dd 1H) 7.48-7.32 (series de m 6H) 6.87 (s 2H) 6.78 (d 1H) 5.34 (s 2H)

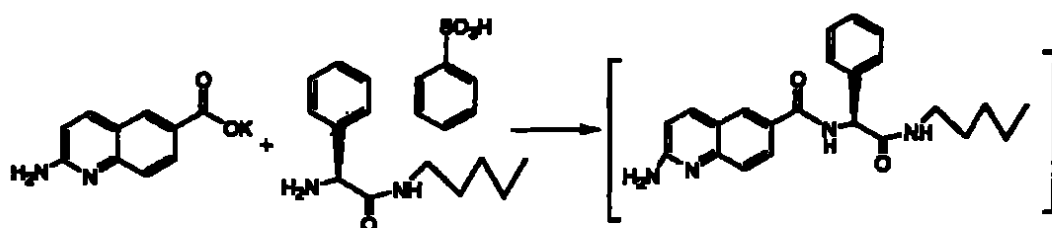
(c) Preparación del Intermedio sal potásica del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico



- Una mezcla de éster bencílico del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico (15.63 g 0.0562 mol) 2-propanol (235 ml) agua (15.6 ml) e hidróxido potásico (6.3 g 0.112 mol) se calentó a reflujo de 80°C a 85°C durante de 2 a 4 horas.
- 5 Después la mezcla de reacción se enfrió de 20°C a 25°C se concentró al vacío (volumen de 160 ml) y se granuló de 20°C a 25°C durante de 8 a 16 horas. El producto se aisló por filtración (12.08 g 0.0534 mol rendimiento del 95%)

¹H RMN (señales seleccionadas D₂O) δ = 7.86 (d 1H) 7.75 (dd 1H)
10 7.66 (d 1H) 7.20 (d 1H) 6.50 (d 1H)

(d) Preparación del Intermedio (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico

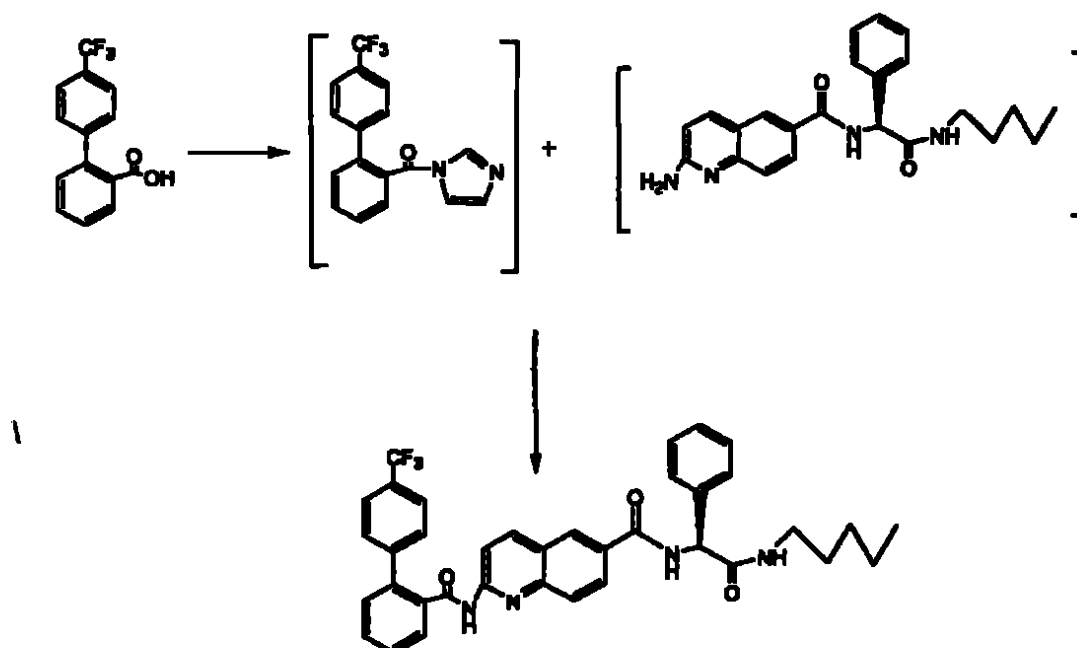


- El agua residual de la sal potásica del ácido 2-amino-quinolina-6-carboxílico (5.0 g 0.0221 mol) se desplazó con tetrahydrofurano (4 x 100 ml) por concentración al vacío (volumen de reacción final de 105 ml). A la solución de tetrahydrofurano se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5.33 g 0.0195 mol) y la suspensión de reacción se agitó durante
- 15

de 15 a 60 minutos de 20°C a 25°C. A esto se le añadieron ácido (S)-2-amino-*N*-pentil-2-fenil-acetamida-benceno-sulfónico (7.39 g 0.0195 mol) y (S)-2-amino-*N*-pentil-2-fenil-acetamida (0.97 g 0.0044 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante de 12 a 24 horas de 20°C a 25°C. El tetrahidrofurano se desplazó con acetato de etilo (3 x 100 ml) por concentración al vacío. Después de la concentración final para dar un aceite se añadió suficiente acetato de etilo como para obtener una solución (volumen final de la mezcla de reacción de 260 ml). A la solución de acetato de etilo se le añadieron bicarbonato sódico acuoso (250 ml) y carbono activado (5.0 g Darco G-60) y todo se agitó durante de 2 a 3 horas de 20°C a 25°C. La mezcla se filtró para retirar el carbono activado y las fases filtradas acuosa y orgánica se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 100 ml). El agua residual de la solución del producto se desplazó a presión atmosférica con acetato de etilo y el producto se aisló en forma de una solución en acetato de etilo con un rendimiento asumido del 90% (6.86 g 0.0176 mol).

¹H RMN (señales seleccionadas DMSO-d₆) δ = 8.65 (d, 1H) 8.24 (dd, 1H) 7.93 (d, 1H) 7.49 (t, 1H) 7.39 (t, 1H) 7.34-7.23 (series de m, 5H)

(e) Preparación de (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Una mezcla de ácido 4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (7.03 g 0.0264 mol) acetato de etilo (70 ml) y 1,1-carbonildimidazol (4.28 g 0.0264 mol) se calentó de 75°C a 80°C durante de 3 a 6 horas. Después se enfrió de 20°C a 25°C y se añadió a la solución en acetato de etilo del derivado de 2-aminoquinolina obtenido en la Etapa (d) anterior. La mezcla de reacción se calentó de 75°C a 80°C durante de 115 a 135 horas. Se añadió acetato de etilo (70 ml) y todo se lavó tres veces con agua (3 x 210 ml). El agua residual de la mezcla de reacción se desplazó a presión atmosférica con acetato de etilo y después el acetato de etilo se desplazó con etanol 2B (volumen de reacción final de 100 ml). A la suspensión de reacción se le añadió agua (10.5 ml) y la mezcla se agitó de 20°C a 25°C durante de 4 a 16 horas. El producto se aisló por filtración (6.18 g rendimiento del 55%).

¹H RMN (señales seleccionadas. DMSO-d₆) 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 (series m, 2H) 7.77-7.25

230
231

(series de m 13H) La difracción en polvo por rayos X y la calorimetría de barrido diferencial mostraron que el producto era la forma cristalina A

Los compuestos de la Tabla 1(a) se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto del

5 Ejemplo 1 usando los materiales de partida/intermedios apropiadamente sustituidos que están disponibles en el mercado se preparan de manera análoga a los procedimientos descritos anteriormente para otros intermedios o se preparan usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica

10

Tabla 1(a)

Ej Nº	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC (o señales de RMN seleccionadas	ENEM (m+1)	PM Calc
2	(carbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)- amino]-quinolina-6-carboxílico	2.70	589	588
3	(metilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2.77	583	582
4	[fenil-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil) metil] amida del ácido 2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	2.85	651	650

28/
232

5	[(etil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 52	611	610
6	(dietilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 52	625	624
7	(fenil-propilcarbamoil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 48	611	610
8	(dipropilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 00	653	652
9	(isopropilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 58	611	610
10	[(etil-isopropil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			638
11	(butilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			624
12	[(butil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 05	639	638

232
233

13	[(butil-etil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido 2-[(4 trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			652
14	[(butil-etil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido 2-[(4 trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			652
15	(isobutylcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 87	625	624
16	(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido 2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 85	639	638
17	(pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			652
18	[(metil-pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			668
19	[(metil-pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4 trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3,0	653	652

20	[(5-hidroxi-pentilcarbamoil)-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	2,60	655	654
21	(hexilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2 carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			653
22	[(ciclohexil-metil-carbamoil)-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	3 3	668	665
23	[(ciclohexil-etil-carbamoil)-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	3 43	680	679
24	[(ciclohexilmetil-carbamoil)-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	3 23	665	664
25	(bencilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 78	659	658
26	[(bencil-metil-carbamoil)-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4 trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	3 22	673	672

27	[(3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 97	693	692
28	[fenil-(piridin-4-ilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 68	648	645
29	[fenil-(piridin-3-ilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 66	648	645
30	[fenil-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 97	673	674
31	[fenil-(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 05	673	674
32	(2-oxo-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 66	624	625
33	(2-oxo-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 17	638	637

34	(2-oxo-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2 [metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			850
35	(2-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 90	640	839
36	[2-(4-etil-piperazin-1-il)-2-oxo-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			879
37	[2-oxo-1-fenil-2-(4-propil-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			893
38	éster metílico del ácido (S)-[2-fenil-2-[(2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)amino]-quinolina-6-carbonil)amino]acetilamino]-acético	5 72 (d 1H) 4 04 (m 2H) 3 72 (s 3H)	841	840 8
39	éster metílico del ácido (S)-[metil-[fenil-[(2-[(4-trifluorometilbifenil-2-carbonil)amino]-quinolina-6-carbonil)-amino]-acetil]amino]-acético	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 98 (2 4H)	855	854 8

236
237

40	éster metílico del ácido (S)-3-[2-fenil-2- (2-[(4-trifluorometilbifenil-2- carbonil)amino]-quinolina-6-carbonil)- amino)acetilamino]-propiónico	5 57 (d 1H) 3 80 (s 3H)	655	654 6
41	éster metílico del ácido (S)-4-[(2-fenil-2- (2-[(4 ¹ -trifluorometilbifenil-2- carbonil)amino]-quinolina-6-carbonil)- amino)-acetilamino]-metil]-benzoico	5 89 (d 1H) 4 53 (t 2H) 3 89 (s, 3H)	717	716 7
42	éster bencílico del ácido (S)-4-[(metil- [fenil-(2-[(4 trifluorometilbifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6- carbonil)amino)-acetil]-amino)-metil]- benzoico	6 07 (d 1H) 5 32 (s 2H) 2 90 (s 0 9H) 2 85(2 1H)	807	806 8
43	éster metílico del ácido (S)-4-[(metil- [fenil-(2-[(4 -trifluorometilbifenil-2 carbonil)-amino]-quinolina-6- carbonil)amino)-acetil]-amino)-metil]- benzoico	6 08 (m 1H) 3 90 (s 3H) 2 94 (s 0 9H) 2 89(2 1H)	731	730 7
44	éster bencílico del ácido (S)-4-[2-fenil-2 (2-[(4-trifluorometilbifenil-2-carbonil)- amino]-quinolina-6-carbonil)- amino)acetilamino]-butírico	5 54 (d 1H) 5 06 (s 2H)	745	744 8
45	éster metílico del ácido (S)-4-[2-fenil-2- (2-[(4 -trifluorometilbifenil-2- carbonil)amino]-quinolina-6-carbonil)- amino)-acetilamino]-butírico		669	668 7

237
238

48	[[[4-fluorobencil)metil-carbamoyl]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 trifluorometil-bifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	RMN 8 13 (d 0 3H) 8 07 (d 0 7H) 2 90 (s 0 9H) 2 85 (s 2 1H)	891	890 7
----	--	---	-----	-------

Los compuestos de la Tabla (1b) se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto del Ejemplo 1 con la excepción de que se usó el compuesto (F-1b2) en lugar de 5 compuesto (F 1a2) como material de partida

Tabla 1(b)

Ej N°	Nombre del compuesto	EN EM (M+1)	PM Calc	¹ H RMN
47	[(butil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4 trifluorometil-bifenil-2-carbonil) amino]-quinolina-6-carboxílico	654	653	(500 MHz CDCl ₃) δ = 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 (s a 1H) 6 07 y 6 04 rotámeros (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 y 2 94 rotámeros (2 s, 3H) 2 92 y 2 85 rotámeros (2s 3H) 1 54-1 46 (m 2H) 1 33-1 24 (m 2H) 0 96-0 81 (m 3H)

238
239

48	(bencilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	674	673	(500 MHz CDCl ₃) δ = 8.1 (s 1H) 7.85-7.75 (m 2H) 7.58 (m 2H) 7.45-8.65 (m 18H) 5.835 y 5.570 rotámeros (aprox 4:1) [principal 5.835 (d J = 6.7 Hz) minoritario 5.57 (d J = 6.9 Hz) 4.36 (m 2H) 3.31 (s 3H)]
49	[(etil-propil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	653	652	(500 MHz CDCl ₃) δ = 8.32 (s 1H) 8.05 (m 2H) 7.60-7.25 (m 11H) 7.10 (m 1H) 6.9 (s a 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	[(metil-propil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	638	638	(500 MHz CDCl ₃) 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 y 5.95 rotámeros (1:1:4) [minoritario 6.00 (d J = 7.7 Hz) principal 5.95 (d J = 7.0 Hz) 1H] 3.43 (m 1H) 3.33 (s 3H) 3.25 (m 1H) 2.93 y 2.84 rotámeros (2s

239
240

				3H) 1.5 (m 2H) 0.8 (m 3H)
51	[(etil-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	625	624	(500 MHz, CDCl ₃) 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 = 7.0 Hz, 1H) 6.89 (s a 1H) 6.00 y 5.96 rotámeros (aprox 1:1:3) [minoritario 6.00 (d J = 7.3 Hz) principal 5.96 (d J = 7.0 Hz, 1H)] 3.42 y 3.21 rotámeros (2m 2H) 3.32 (s 3H) 2.93 y 2.83 rotámeros (2s 3H) 1.18 y 0.87 rotámeros ([principal 1.18 (t J = 7.3 Hz) minoritario 0.87 (t, J = 6.0 Hz) 3H]
52	(ciclopropilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	624	623	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 8.20 (s 1H) 7.85 (m 1H) 7.80 (m 1H) 7.75-7.80 (m 2H) 7.5-7.25 (m 10H) 7.06 (m 1H) 6.9 (s a 1H) 6.42 (s, 1H) 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	(isobutilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-	639	638	(500 MHz, CDCl ₃) rotámeros (4:1)

240
241

	2-[metil-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			algunas señales dobles δ = 8.15 (s, 1H) 7.92 (dd, J = 7.0 1.9 Hz, 1H) 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 7.49-7.19 (m, 11H) 7.04 (m, 1H) 6.88 (m, 1H) rotámeros 6.13 y 5.88 [principal 6.13 (m), 5.88 (m), 1H) 5.69 y 5.45 rotámeros [principal 5.69 (d, J = 6.5 Hz) minoritario 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) 0.68 (m, 1H)
54	(fenil-propilcarbamoil-metil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	628	625	(500 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (s, 1H) 7.92 (dd, 8.8, 1.8 Hz, 1H) 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 7.70- 7.63 (m, 2H) 7.49-7.25 (m, 10H) 7.04 (m, 1H) 6.9 (m, 1H) 6.19-5.92 rotámeros (5.1) [principal 6.19 (m) minoritario (5.92 (m), 1H) 5.68-5.44 rotámeros [principal 5.65 d, J = 6.5 Hz) minoritario (5.44 (d,

24/
242

				J = 7.3 Hz) 1H] 3.32 (s 3H) 3.15 (m 2H) 1.37 (m 2H) 0.74 (m 3H)
55	(2-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	653	652	(500 MHz, CD ₃ OD) δ = 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 (ss a 1H) 7.05 (s a 1H) 6.79 (s a 1H) 6.14 (3 1H) 3.74-3.70 (m 2H) 3.63-3.55 (m 4H) 3.40 (s 3H) 3.32 (m 4H) 3.15 (m 1H)
56	(2-oxo-1-fenil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	637	636	(500 MHz, CD ₃ OD) δ = 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 = 8.8 Hz, 1H) 7.70 (d J = 7.5 Hz, 1H) 7.54-7.38 (m 12H) 7.20 (s a 1H) 7.05 (s a 1H) 5.93 (m 1H) 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	[(ciclohexilmetil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4-trifluorometil-bifenil-2-	680	679	(500 MHz, CDCl ₃) δ = 8.10 (s 1H) 7.92 (d J = 8.0 Hz, 1H) 7.825 (d J = 5 Hz, 1H) 7.7 (s a 1H) 7.63 (d J = 8.0 Hz

242
243

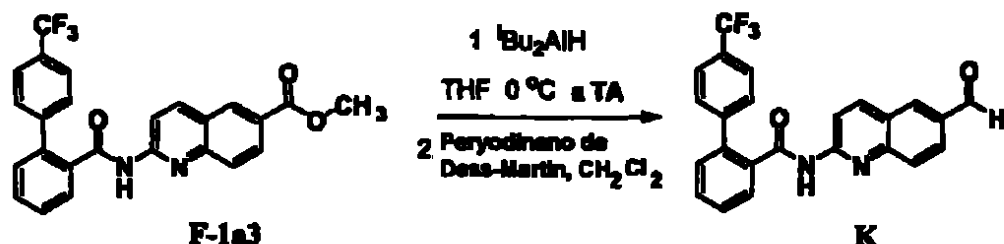
	carbonil)-amino]-quinolina- 6-carboxílico			1H) 7.47-7.24 (m, 1H) 7.05 (s, a, 1H) 6.90 (s, a, 1H) 6.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H) 5.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H) 3.32 (s, 3H) 3.04 (m, 2H) 1.77 (m, 1H) 1.58- 1.48 (m, 4H) 1.38-1.30 (m, 2H) 1.08-0.98 (m, 2H) 0.78- 0.70 (m, 2H)
58	[(bencil-metil-carbamoil)- fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[metil-(4- trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina- 6-carboxílico	686	687	(500 MHz, CDCl ₃) rotámeros (2:1) algunas señales dobles δ = 8.09 (s, 1H) 7.93 (m, 2H) 7.69 (s, a, 1H) 7.65 (d, J = d, J = 7.5 Hz, 1H) 7.49-7.19 (m, 14H) 7.11 (m, 2H) 7.03 (s, a, 1H) 6.90 (m, 1H) 6.08 y 6.02 rotámeros [minoritario 6.07 (d, J = 7.6 Hz) principal 6.03 (d, J = 8.0 Hz), 1H] 4.60 y 4.40 rotámeros [principal 4.6(m), minoritario 4.40 (m), 2H] 3.32 (s, 3H) 2.88 y 2.80 rotámeros [minoritario 2.88 (s) principal 2.80 (s), 3H]

Ejemplo 59

Preparación de (6-[(diethylcarbamoil-fenil-metil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-
amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico

243
244

(a) Preparación del Intermedio (6-formil-quinolin-2-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



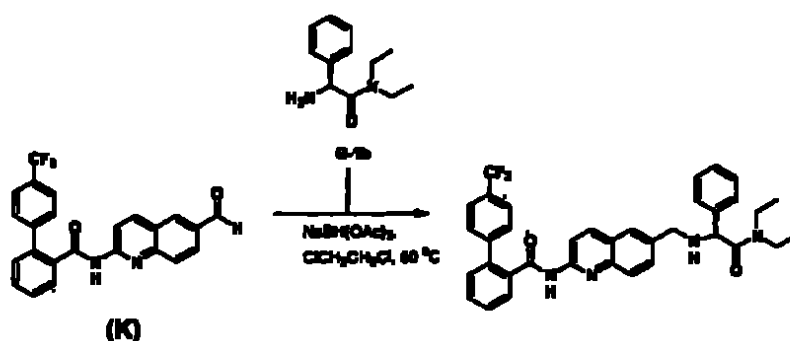
A una solución del éster (F-1a3 1 04 g 2 74 mM) en THF (10 ml) a 0°C
 5 se le añadió gota a gota una solución de DIBAL (1 0 M en THF 8 ml) La
 mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esa
 temperatura durante 12 h La reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso y la
 mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc Las fracciones de EtOAc combinadas se
 lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄) La mezcla se filtró y se
 10 concentró proporcionando el alcohol correspondiente en forma de un sólido
 blanco (0 93 g) El alcohol se usó sin purificación adicional

El producto alcohol (0 772 g 1 83 mM) de la reacción anterior se disolvió
 en CH₂Cl₂ y peryodinano de Dess-Martin (0 67 g 1 83 mM) La mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante 12 h La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃
 15 acuoso 1 N (10 ml) y NaHCO₃ acuoso (10 ml) y la mezcla heterogénea
 resultante se agitó vigorosamente durante 15 min La mezcla se vertió en un
 embudo de decantación y la fracción de CH₂Cl₂ se retiró La fracción acuosa se
 extrajo con CH₂Cl₂ Las fracciones de CH₂Cl₂ combinadas se secaron
 (MgSO₄) se filtraron y se concentraron proporcionando 0 6 g del aldehído K

correspondiente El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ = 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 (solapamiento de m, 9H)

(b) Preparación de (6-[(diethylcarbamoyl-fenil-metil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



A una solución de (6-formil-quinolin-2-il)-amida del ácido 4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico (K, 118 mg, 0.28 mM) en dicloroetano (2.5 ml) se le añadió la sal clorhidrato de amina de G-1b (0.42 mM, 1.5 equiv) seguido de trietilamina (58 μl , 0.42 mM). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se aplicó directamente a una pequeña columna de gel de sílice. El producto se eluyó con EtOAc al 75% en hexanos. Tiempo de retención de HPLC 1.74 min. EN EM (M+1) 611 P.M. calc. 610

245
246

Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los de la síntesis del compuesto del Ejemplo 59

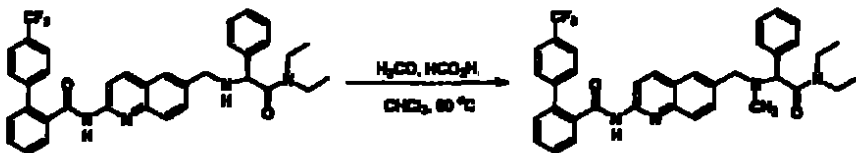
Tabla 2

Ej N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN EM (m+1)	P.M. calc.
60	[6-(((bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil)-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4 trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.60	659	658
61	[6-(((butil-metil-carbamoyl)-fenil-metil)-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4 trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.62	625	624
62	[6-(((metil-pentil-carbamoyl)-fenil-metil)-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.73	640	639
63	[6-(((pentilcarbamoyl-fenil-metil)-amino)-metil]-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.73	626	625

5

Ejemplo 64

Preparación de (6-(((dietilcarbamoyl-fenil-metil)-metil-amino)-metil)-quinolin-2-il)-amida del ácido (S)-4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico



246
242

A una solución de la amina (0.1 mM) en CHCl₃ (2 ml) se le añadieron ácido fórmico (0.15 mM) y formaldehído acuoso (0.3 mM) y la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título. tiempo de retención de HPLC 2.46 min. EN EM (m+1) 625 P.M. calc. 624

Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los de la síntesis del compuesto del Ejemplo 55

Tabla 3

Ej N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN EM (m+1)	P.M. calc.
65	[6-({(butil-metil-carbamoil)-fenil-metil}-metil-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.62	639	638
66	[6-({(bencil-metil-carbamoil)-fenil-metil}-metil-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.79	673	672
67	[6-({metil-[(metil-pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amino)-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico	2.67	653	653
68	[6-[[metil-(pentil-carbamoil)-fenil-metil]-amino]-metil]-quinolin-2-il]-amida del ácido (S)-4-	2.80	639	638

247
248

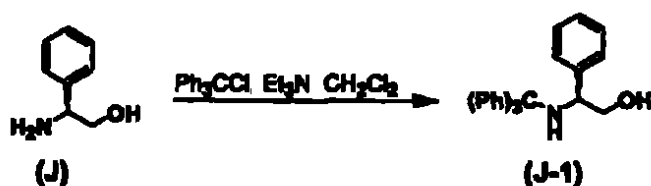
	trifluorometil-bifenil-2-carboxílico			
--	--------------------------------------	--	--	--

Ejemplo 69

Preparación de (2-etoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-aminol]-quinolina-6-carboxílico

(a) Preparación del Intermedio (S)-fenil-2-(trítíl-amino)-etanol

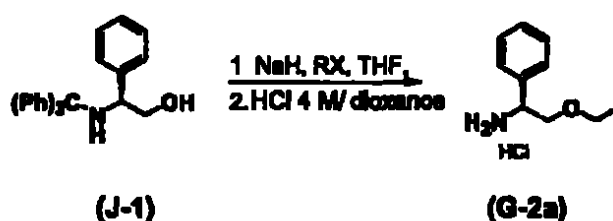
5



A una mezcla de (S)-(+)-fenilglicinol (J 1 0 g 7 3 mM) y cloruro de trifenilmetilo (2 03 g 7 29 mM) en diclorometano (25 ml) se le añadió trietilamina (0 74 g 7 29 mM) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h La mezcla se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua y salmuera La fracción de acetato de etilo se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró El sólido se usó sin purificación adicional

¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ = 7 53-7 51 (m 5H) 7 28-7 15 (m 15H) 3 81 (s 1H) 3 23 (m 1H) 2 80 (m 1H)

15 **(b) Preparación del Intermedio clorhidrato de (S)-2-etoxi-1-fenil-etilamina**

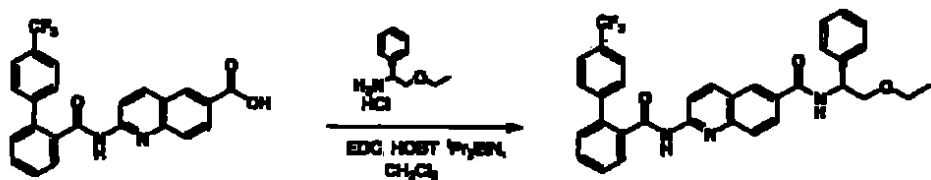


Se disolvió (S)-fenil-2-(trítíl-amino)-etanol (J-1 0 1 g 0 26 mM) en THF (3 ml) Se añadió hidruro sódico (25 mg 1 05 mM) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió el bromuro de etilo (0.52 mM) y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fracción de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por 5 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con EtOAc/hexanos.

El producto de la reacción anterior se trató con HCl 4 M/dioxano (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título.

10 (c) Preparación de (2-etoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Este compuesto se preparó de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1(b). Tiempo de retención de HPLC: 2.21 min. EN/EM (m+1): 584. P.M. calc.: 583.

15 Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo (1b).

Tabla 4

Ej. N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN/EM (m+1)	P.M. calc.
70	(2-metoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-	2.10	571	570

249
250

	quinolina-6-carboxílico			
71	(2-butoxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2- [(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]- quinolina-6-carboxílico	2 58	612	611
72	(2-benciloxi-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)- 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)- amino]-quinolina-6-carboxílico	2 35	646	645
73	[1-fenil-2-(4-trifluorometil-benciloxi)-etil]- amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6- carboxílico	2 41	714	715
74	[2-(2-cloro-benciloxi)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 41	680	679
75	[2-(2-metil-benciloxi)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 38	680	659
76	[2-(3-cloro-benciloxi)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 45	680	681
77	[2-(3-metil-benciloxi)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 40	680	659
78	[1-fenil-2-(3-trifluorometil-fenoxi)-etil]-amida del ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 48	700	699

Ejemplo 79

Preparación de (1-fenil-2-propionilamino-etil)-amida del ácido (S)-2-(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

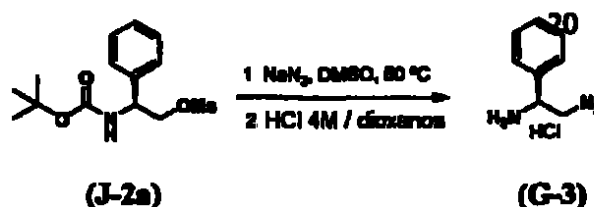
(a) Preparación del Intermedio 2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil-éster del ácido (S)-metanosulfónico



5

El Intermedio (J-2a) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Giuseppe A. M Giardina y col *J Med Chem* 1999 42, 1053-1065

(b) Preparación del Intermedio clorhidrato de (S)-2-azido-1-fenil-etilamina



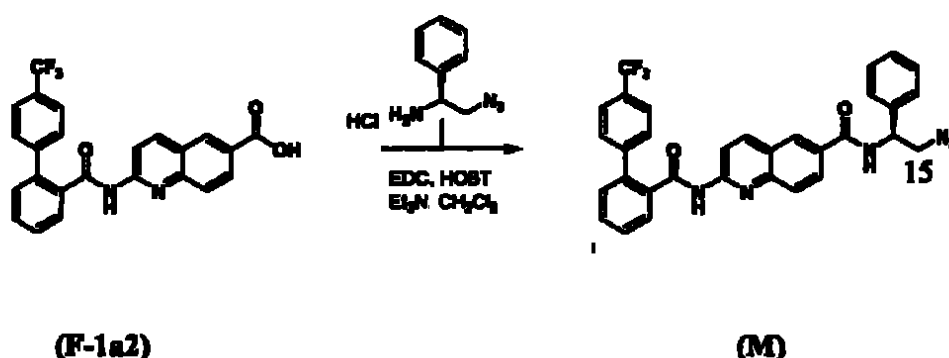
10

Se disolvió 2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil-éster del ácido (S)-metanosulfónico (J-2a, 1.1 g 3.48 mM) en DMSO (25 ml) y se trató con azida sódica (0.45 g 7.0 mM). La mezcla se calentó a 50°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua fría (75 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó a alto vacío durante 24 h. El sólido se agitó en HCl 4 N/dioxano durante 30 min y después se concentró. El sólido se usó sin purificación adicional.

15

257
-52

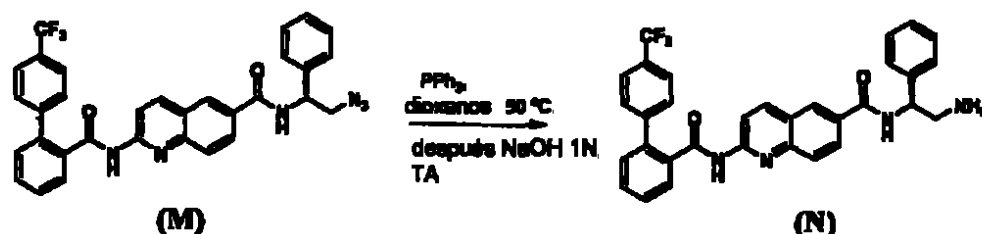
(c) Preparación del Intermedio (2-azido-1-fenil-etil)amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Se disolvieron ácido 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-
 5 quinolina-6-carboxílico (F-1a2, 0.78 g 1.79 mM) clorhidrato de (S)-2-azido-1-
 fenil-etilamina (0.36 g 1.79 mM) EDC (0.41 g 2.15 mM) y HOBT (10 mg
 0.075 mM) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con trietilamina (0.75 ml 5.4 mM). La
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se diluyó con
 EtOAc (75 ml) y se lavó con HCl 0.5 N (20 ml), NaHCO₃ acuoso (20 ml) y
 10 salmuera. La fracción de EtOAc se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. EN
 EM (m+1) 581 P.M. calc. 580.

(d) Preparación del Intermedio (2-amino-1-fenil-etil) amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

252
253



Se disolvió (2-azido-1-fenil-etil)amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-
bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (M 0.722 mg 1.22 mM) en
dioxano (10 ml). Se añadió trifenilfosfina (0.35 g 1.34 mM) y la mezcla se agitó
a 50°C durante 4 h. La mezcla se retiró del calor y se trató con una solución
acuosa de NaOH (1 N 5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura
ambiente durante 2 h. La mezcla se trató con HCl 1 N (10 ml) y se agitó
durante 12 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter. El sólido
se secó a alto vacío proporcionando (2-amino-1-fenil-etil) amida del ácido (S)-
2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico EN EM
(m+1) 555 P.M. calc. 554

(e) Preparación de (1-fenil-2-propionilamino-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

III



Se recogieron (2-amino-1-fenil-etil) amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (N 30 mg 0.05

mM) ácido propiónico (0.075 mM) EDC (14 mg 0.075 mM) HOBT (11 mg 0.075 mM) y trietilamina (0.03 ml 0.21 mM) en CH₂Cl₂ (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con 5 EtOAc/hexanos. Tiempo de retención de HPLC 2.87 min. EN/EM (m+1) 611 P.M. calc. 610

Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los de la síntesis del compuesto del Ejemplo 79.

10

Tabla 5

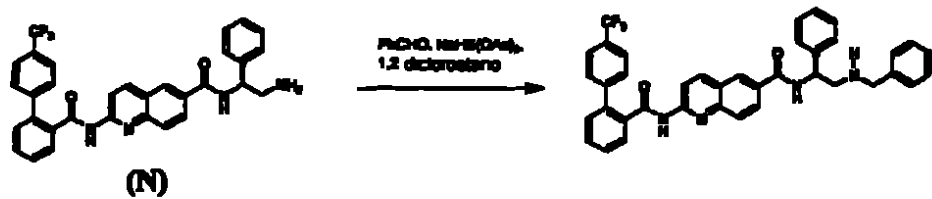
Ej N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN/EM (m+1)	P.M. calc.
80	(2-acetilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2.70	597	598
81	(1-fenil-2-propionilamino-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2.87	611	610
82	(2-butilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2.92	628	624
83	(2-pentanollamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3.03	639	638

2574
2551

84	(2-benzolamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 10	659	3 1
85	(2-metanosulfonilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 91	634	633
86	[1-fenil-2-(tolueno-4-sulfonilamino)-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 17	710	709
87	[1-fenil-2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 08	682	681
88	(2-bencenosulfonilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 17	698	695
89	[2-(butano-1-sulfonilamino)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 17	676	675
90	(2-etanosulfonilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 99	648	647

Ejemplo 91

Preparación de (2-bencilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



Se disolvió (2-amino-1-fenil-etil) amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-
bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (N 30 mg 0.05 mM) en 1,2-
dicloroetano. Se añadió benzaldehído (0.15 mM) seguido de
5 triacetoxiborohidruro sódico (110 mg 0.51 mM). La mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró y el residuo se
purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con
EtOAc/hexanos. Tiempo de retención de HPLC 2.75 min. EN/EM 645 P.M.
calc. 644.

10 Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon a partir de los materiales
de partida apropiados usando procedimientos análogos a los de la síntesis del
compuesto del Ejemplo 91.

Tabla 6

Ej. Nº	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN/EM (m+1)	P.M. calc.
92	(2-dipropilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)- 2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]- quinolina-6-carboxílico	2.77	639	638
93	(2-dibutilamino-1-fenil-etil)-amida del ácido (S)-2- [(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-	2.98	667	668

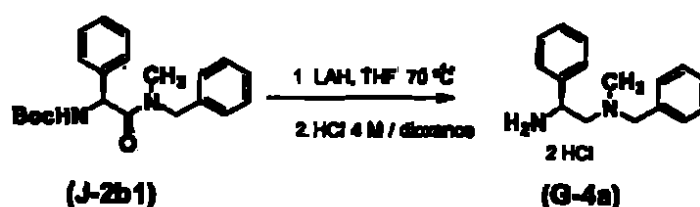
258
257

	quinolina-6-carboxílico			
--	-------------------------	--	--	--

Ejemplo 94

Preparación de [2-(bencil-metil-amino)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico

5 (a) Preparación del Intermedio (S)-N²-bencil-N²-metil-1-fenil-etano-1,2-diamina

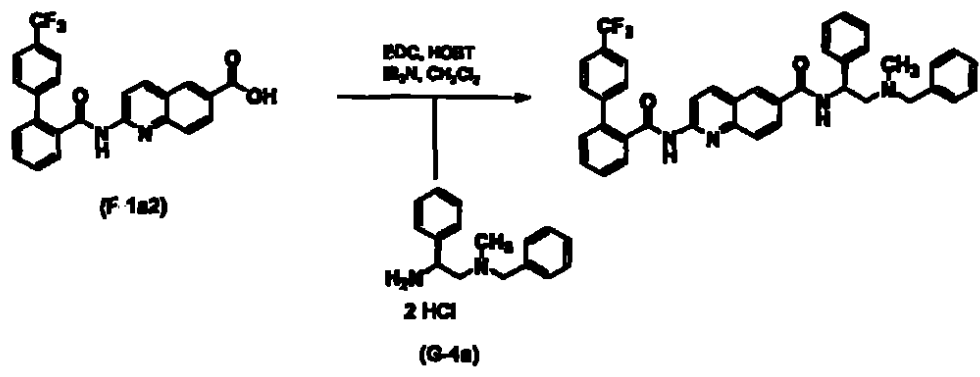


Puede prepararse éster *terc*-butilico del ácido (S)-[(bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-carbámico (J-2b1) como se ha descrito en el Ejemplo 44(e) de la publicación de solicitud de patente PCT N° WO 03/002533

10 A una solución de éster *terc*-butilico del ácido (S)-[(bencil-metil-carbamoyl)-fenil-metil]-carbámico (J-2b1, 1.0 mM) en THF se le añadió en porciones LAH (0.15 g, 4 mM). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa de NaOH (0.5 N, 50 ml). La mezcla resultante se extrajo 3 veces con acetato de etilo (25

15 ml). Las fracciones de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se trató con HCl 4 M en dioxano (4 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se secó a alto vacío durante 16 h. El sólido resultante se usó sin purificación adicional.

20 (b) Preparación de [2-(bencil-metil-amino)-1-fenil-etil]-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1(b) Tiempo de retención de HPLC 2 65 min EN EM (m+1) 660 P M calc. 659

5 Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo (1b)

Tabla 7

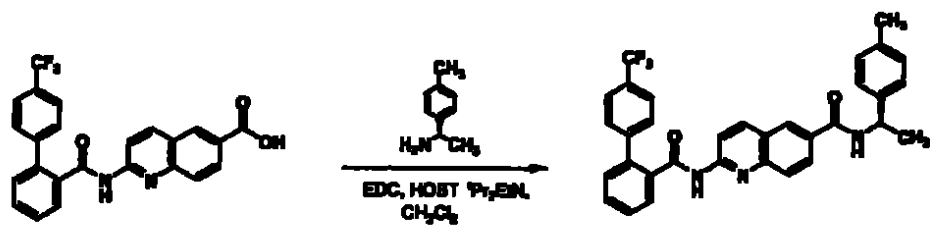
Ej N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN EM (m+1)	P M calc
95	[2-(etil-propil-amino)-1-fenil-etil]-amida del ácido (s)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 58	625	624
96	[2-(butil-etil-amino)-1 fenil-etil]-amida del ácido (s)-2-[(4 -trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 52	639	638
97	[2-(metil-pentil-amino)-1 fenil-etil]-amida del	2 71	639	638

258
259

	ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			
--	--	--	--	--

Ejemplo 98

Preparación de (1-p-tolil-etil)-amida del ácido (R)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de manera análoga a la descrita en el Ejemplo (1b) Tiempo de retención de HPLC 3 23 min EN EM (m+1) 554 P M calc. 553

Los compuestos de las Tablas 8(a) y 8(b) se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados usando procedimientos análogos a los

10 descritos en el Ejemplo (1b)

Tabla 8(a)

Ej N°	Nombre del compuesto	Tiempo de retención de HPLC	EN EM (m+1)	P M calc
99	[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 10	570	569
100	[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida del ácido (R)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-	3 09	570	569

259
260

	quinolina-6-carboxílico			
101	(1-fenil-propil)-amida del ácido (R)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 78	554	553
102	[1-(4-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 40	622	621
103	[1-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	2 33	622	621
104	[1-(4-cloro-fenil)-pentil]-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 47	618	615
105	(1-fenil-hexil)-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 23	596	595
106	(1-fenil-decil)-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 53	652	651
107	(1-fenil-propil)-amida del ácido 2-[(4'-isopropil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico			527

Tabla 8(b)

Ej Nº	Nombre del compuesto	EN EM (m+1)	¹ H RMN
108	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del	603	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ Cl) δ

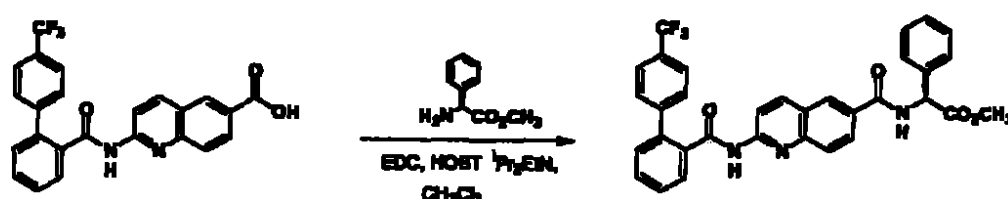
	ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico		6.35 (d 1H) 7.05-7.65 (c, 15H) 7.97 (m 1H) 8.02 (d 1H) 8.18 (d 1H) 8.29 (d 1H) 8.42 (c, 1H) 8.58 (d 1H) 8.69 (d 1H)
109	(1-piridin-2-il-propil)-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	556	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ 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	(1-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 2-[(4'-trifluorometil-(bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	541	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ 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) 8.58 (d 1H) 8.72 (c 1H)
111	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	578	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ 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	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-	592	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 1.23 (d 9H) 2.84 (m 1H) 6.36 (d 1H) 7.2-7.47 (c 11H) 7.53

26/
262

	carboxílico		(m 1H) 7.66 (m 2H) 7.70 (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)
--	-------------	--	--

Ejemplo 113

Éster metílico del ácido del ácido (S)-fenil-({2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carbonil)-amino)-acético



5

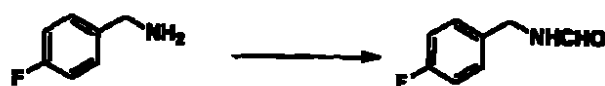
Este compuesto se preparó de manera análoga a la descrita en el Ejemplo (1b) El éster metílico de fenilglicina intermedio está disponible en el mercado Tiempo de retención de HPLC 2.86 min EN EM (m+1) 584 P M. calc. 583

10

Ejemplo 114

{{(4-fluorobencil)metilcarbamoil}fenilmetil}amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico

a) Preparación del Intermedio N-(4-fluorobencil)formamida



262
263

Una solución de 4-fluorobencilamina (20 g 160 mmol) en formiato de etilo se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar el disolvente se evaporó produciendo un sólido amarillo. La trituración con EtOAc frío produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17.46 g 71%).

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H) 7.25 (m, 2H) 7.00 (m, 2H) 5.91 (s, 1H) 4.42 (d, 2H)

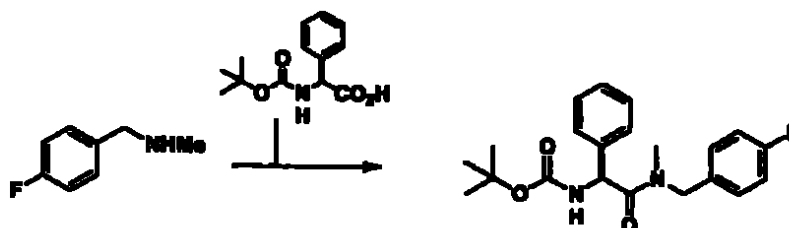
b) Preparación del Intermedio (4-fluorobencil)metilamina



Una solución de *N*-(4-fluorobencil)formamida (17.46 g 114 mol) en THF
10 (100 ml) se enfrió en un baño de hielo (0°C). Después se añadió cuidadosamente en porciones hidruro de litio y aluminio (7.2 g 190 mmol) con agitación. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 64 h. La reacción se diluyó con éter dietílico y se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Después se inactivó
15 mediante la adición cuidadosa gota a gota de una solución ac. 1 N de NaOH seguido de una solución ac. saturada de Na_2SO_4 . La mezcla resultante se filtró lavando los sólidos recogidos con éter dietílico. El filtrado se concentró produciendo el compuesto del título en forma de un aceite transparente (15.2 g 96%).

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.28 (m, 2H) 7.02 (t, 2H) 3.73 (s, 2H) 2.46 (s, 3H)

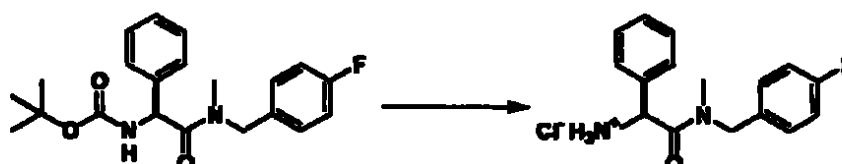
c) Preparación del Intermedio éster *tert*-butílico del ácido (S)-[(4-fluorobencil)metilcarbamoyl]fenilmetilcarbámico



Una solución de *N*-Boc-*L*-fenilglicina (H 17.2 g 68.5 mmol) y (4-fluorobencil)metilamina (10.47 g 75.3 mmol) en CH₂Cl₂ (550 ml) se enfrió a 0°C. Después se añadieron secuencialmente diisopropiletilamina (35.8 ml 205 mmol) y PyBrOP (38.3 g 82.1 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el compuesto del título (24.5 g 96%) se aisló por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 40% al 60% en hexano.

¹H RMN (señales seleccionadas, CDCl₃) 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).

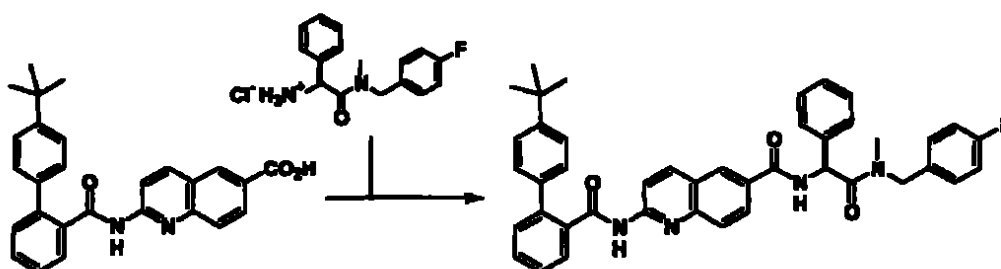
d) Preparación del Intermedio clorhidrato de (S)-2-amino-*N*-(4-fluorobencil)-*N*-metil-2-fenilacetamida



Una solución de HCl en dioxano (4 M, 100 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió a éster *terc*-butilico del ácido (S)-[(4-fluorobencil)metilcarbamoil]fenilmetil]carbámico (9.49 g 25.5 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó durante 5 h dejando que la temperatura

alcanzara la temperatura ambiente durante este periodo. Los extractos volátiles incluyendo el HCl y el disolvente se evaporaron produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7.9 g 100%). ^1H RMN (señales seleccionadas CDCl_3) δ 8.94 (s a 3H) 5.94 (s a 0.3H) 5.82 (s a 0.7H) 2.66 (s 0.9H) 2.64 (s 2.1H)

e) Preparación de [(4-fluorobencil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-*tert*-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico



A una solución de ácido 2-[(4'-*tert*-butilbifenil-2-carbonil)amino]-quinolina-6-carboxílico (11.0 g 26 mmol) y clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-fluorobencil)-N-metil-2-fenilacetamida (12.04 g 39 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (5.4 ml 39 mmol) y clorhidrato de N,N-dimetilaminopropilcarbodiimida (7.48 g 39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los extractos volátiles incluyendo el disolvente se evaporaron al vacío. El compuesto del título un sólido amorfo blanco (14.4 g 82%) se aisló por cromatografía sobre gel de sílica eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 40% al 60% en hexano.

^1H RMN (señales seleccionadas CDCl_3) 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) EM m/z 679 ($M+1$)

Los compuestos de la Tabla 9(a) se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto del Ejemplo 114 usando materiales de partida/intermedios apropiadamente sustituidos que están disponibles en el mercado preparados de una manera

5 análoga a la descrita anteriormente para otros intermedios o preparados usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica

266
26*

Tabla 9(a)

Ej N°	Nombre del compuesto	Señales de ¹ H RMN seleccionadas (CDCl ₃)	EN EM (m+1)
115	(1-fenil-etil)amida del ácido (R)-2-[(4'-bencloxi b ifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 01 (s 2H) 5 4 (m 1H) 1 65 (d 3H)	578
116	(fenil-piridin-2-ilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4'-Bencloxi b ifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 0 (s 2H)	641
117	(isopropil-carbamoi b ifenilmetil)amida del ácido (S)-2 [(4 -Bencloxi b ifenil-2 carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 01 (s 2H) 4 13 (m 1H) 1 18 (d 3H) 1 07 (d 3H)	649
118	éster bencilico del ácido (S)-3-[2-[(2-[(4'-bencloxi b ifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carbonil)amino)-2-fenil-acetilamino]propiónico	5 08 (s 2H) 5 00 (m 2H) 3 55 (m 1H) 3 50 (m 1H) 2 57 (m 2H)	769
119	(1-fenil-etil)amida del ácido (R)-2-[(4'-isopropil b ifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	2 84 (m 1H) 1 62 (d 3H) 1 14 (d 6H)	514
120	(fenil-piridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropil b ifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	2 84 (m 1H) 1 16(d 6H)	577
121	(carbamoi b ifenilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4'		543

267
268

	isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico		
122	(isopropil-carbamoilfenilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 03 (s 2H) 2 83 (m 1H) 1 13 (d 6H)	705
123	(tert-butil-carbamoilfenilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 51 (d 1H) 2 84 (m 1H) 1 31 (s 9H) 1 15 (d 6H)	599
124	[(bencilmetilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	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	[(4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	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	éster bencilico del ácido del ácido 3-[2-[(2-[(4'-isopropilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carbonil)amino]-2-fenil-acetilamino]propiónico	5 55 (d 1H) 5 04 (s 2H) 1 13 (d 6H)	705
127	(fenilpiridin-2-ilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4'-metilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	6 38 (d 1H) 2 31 (s 3H)	549
128	[(4-fluorobencil)-metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-metilbifenil-2-carbonil)-	6 13 (d 0 3H) 6 06 (d 0 7H)	637

	amino]quinolina-6-carboxílico	2 90 (s 0 9H) 2 86 (s 2 1H) 2 30 (s 3H)	
129	[(4-fluorobencil-carbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-metilbifenil-2-carbonil)- amino]quinolina-6-carboxílico	6 00 (d 1H) 4 24 (m 2H) 2 24 (s 3H)	623
130	[(metilpiridin-2-il-metilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-metilbifenil-2-carbonil)- amino]quinolina-6-carboxílico	6 12 (d 1H) 2 24 (s 3H) 2 98 (s 2 1H) 2 94 (s 0 9H)	620
131	[(4-fluorobencilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2- carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 85 (d 1H) 4 42 (s H) 2 85 (m 1H) 1 15 (d 6H)	651
132	[(metil-piridin-2-il-metilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2- carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6 12 (m 1H) 3 00 (s 3H) 2 83 (m 1H) 1 14 (d 6H)	648
133	[fenil-[(piridin-2-il-metil)carbamoil]metil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropilbifenil-2- carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 98 (d 1H) 4 32 (m 2H) 2 72 (m 1H) 1 03 (m 6H)	634
134	[(4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butilbifenil-2- carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	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

269
270

135	[(4-fluorobencilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 65 (d 1H) 4 43 (m 2H) 1 23 (s 9H)	685
136	[(metilpiridin-2-ilmetilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6 11 (m 1H) 3 01 (0 9H) 2 99 (2 1H) 1 21 (s 9H)	682
137	{fenil-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]metil}amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 93 (d 1H) 4 36 (m 2H) 1 12 (s 9H)	648
138	(1 fenil-etil)amida del ácido (R)-2-[(4'-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6 40 (d, 1H) 5 38 (m 1H) 1 64 (d H) 1 23 (s 9H)	528
139	(fenil-piridin-2-ilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6 35 (d 1H) 1 23 (s 9H)	591
140	{[(4-fluorobencil)-metilcarbamoil]fenilmetil}amida del ácido (S)-2-[(4-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	6 13 (d 0 3H) 6 08 (d 0 7H) 2 88 (s 0 9H) 2 85 (s 2 1H) 2 58 (c 2H) 1 14 (t, 3H)	651
141	[(4-fluorobencil-carbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	5 74 (d 1H) 4 39 (d 2H) 2 58 (c 2H) 1 14 (t, 3H)	637

270
271

142	[(metilpiridin-2-il-metilcarbamoi)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 11 (m 1H) 3 03 (s 0 9H) 3 00 (s 2 1H) 2 59 (c 2H) 1 15 (t, 3H)	634
143	{fenil[(piridin-2-il-metilcarbamoi)metil]amida del ácido (S)-2-[(4-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	5 78 (d 1H) 4 63 (d 1H) 4 47 (d 1H) 2 58 (c 2H) 1 14 (t, 3H)	620
144	(fenilpiridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-[(4'-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 35 (d 1H) 2 60 (c 2H) 1 15 (t 3H)	583
145	benzhdrlamida del ácido 2-[(4'-etilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 48 (d 1H) 2 60 (c 2H) 1 15 (t, 3H)	582
146	[(4-fluorobencil)-metilcarbamoi]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-propilbifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	8 13 (d 0 3H) 8 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	[(4-fluorobencil-carbamoi)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 propilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	5 92 (d 1H) 4 30 (m 2H) 2 50 (t, 2H) 1 52 (m 2H) 0 77 (t,	651

271
272

		3H)	
148	[(metilpiridin-2-il-metilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 propilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 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	(fenilpiridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-[(4'-propilbifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 36 (d 1H) 2 54 (t, 2H) 1 53 (m 2H) 0 78 (t, 3H)	577
150	[(4-fluorobencil)-metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 -metoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	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	[(4-fluorobencil-carbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 -metoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	5 70 (d 1H) 4 41 (d 2H) 3 74 (s 3H)	639
152	[(metilpiridin-2-il-metilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4 -metoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 12 (m 1H) 3 75 (s 3H) 3 03 (s 0 9H) 3 00 (s 2 1H)	636
153	(fenilpiridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-[(4'-metoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-6-carboxílico	8 35 (d 1H) 3 75 (s 3H)	585
154	[(4-fluoro-bencilcarbamoil)fenilmetil]amida del	5 67 (d 1H)	715

	ácido (S)-2-[(4'-bencloxbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-8-carboxílico	5 00 (s 2H) 4 43 (m 2H)	
155	[[[4-fluorobencil)-metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	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)	687
156	[(4-fluorobencil-carbamol)fenilmetil]amida del ácido (S)-2 [(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	5 65 (d 1H) 4 44 (m 2H) 3 98 (c 2H) 1 34 (t, 3H)	653
157	[(metilpiridin-2-il-metilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	6 12 (m 1H) 3 93 (m 2H) 2 99 (s 2 1H) 2 97 (s 0 9H) 1 29 (t, 3H)	650
158	(fenilpiridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-[(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	6 36 (d 1H) 3 94 (c, 2H) 1 32 (t 3H)	579
159	benzidrílamida del ácido 2-[(4'-etoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	6 49 (d 1H) 3 97 (c, 2H) 1 34 (t 3H)	578
160	[[[4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-8-carboxílico	6 14 (d 0 3) 6 08 (0 7H) 4 48 (m 1H) 2 83 (s 2 1H) 2 77 (s,	681

		0.9H) 1.23 (d 6H)	
161	[(4-fluorobenzilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5.84 (d 1H) 4.47 (m 1H) 4.35 (m 2H) 1.24 (d 6H)	687
162	[(metilpiridin-2-ilmetilcarbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6.13 (m 1H) 4.40 (m 1H)	684
163	[(metil(4-trifluorometilbencil)carbamoil)fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	6.12 (m 1H) 4.48 (m 1H) 2.94 (s 0.9H) 2.91 (s 2.1H) 1.22 (d 6H)	731
164	[fenil(4-trifluorometilbencilcarbamoil)metil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5.84 (d 1H) 1.23 (d 6H)	717
165	[(5-cloropiridin-2-ilmetil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	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	[(5-cloropiridin-2-ilmetil)carbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5.75 (d 1H) 1.23 (d 6H)	685
167	[(metil(5-trifluorometilpiridin-2-	6.13 (d 0.7H)	732

	ilmetil)carbamoil]fenil-metil]amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	8 08 (d 0.3H) 4 48 (m 1H) 3 04 (s 3H) 1 22 (d 6H)	
168	{fenil[(5-trifluorometil)piridin-2-ilmetil]carbamoil]metil]-amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 77 (d 1H) 4 72 (dd 1H) 4 60 (dd 1H) 4 48 (m 1H) 1 23 (d 6H)	718
169	(fenil-piridin-2-ilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	8 35 (d 1H) 4 45 (m 1H) 1 23 (d 6H)	593
170	benzhidrilamida del ácido 2-[(4'-isopropoxibifenil-2-carbonil-amino]quinolina-6-carboxílico	8 50 (d 1H) 4 49 (m 1H) 1 23 (d 6H)	592
171	{[(4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	8 13 (d 0.3H) 8 09 (d 0.7H) 2 90 (s 0.9H) 2 86 (s 2.1H) 1 13 (s 9H)	695
172	{[(4-fluoro-bencilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	5 88 (d 1H) 4 38 (m 2H) 1 14 (s 9H)	681
173	{(metil-piridin-2-ilmetilcarbamoil]fenilmetil]amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butoxibifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico	8 11 (d 1H) 3 04 (s 0.9H) 2 99 (s 2.1H) 1 11 (s 9H)	678
174	(fenil-piridin-2-il-metil]amida del ácido (S)-2-[(4'-	8 37 (d 1H)	607

275
276

	terc-butoxi-bifenil-2-carbonil)amino]quinolina-8-carboxílico	1 14 (s, 9H)	
175	benzhidrilamida del ácido 2-[(4'-terc-butoxibifenil-2-carbonil)-amino]quinolina-8-carboxílico	6 50 (d 1H) 1 15 (s, 9H)	606
176	[(4-fluoro-bencil)metilcarbamoil]fenilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4-metilsulfanilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-8-carboxílico	8 14 (d 0 3H) 6 09 (d 0 7H) 2 91 (s 0 9H) 2 88 (s 2 1H) 2 41 (s 3H)	669
177	(metil-carbamoilfenilmetil)amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butilbifenil-2-carbonil)amino]quinolina-8-carboxílico	5 58 (d 1H) 2 88 (d 3H) 1 23 (s, 9H)	571
178	(1-feniletil)amida del ácido (R)-2-(2-ciclopentilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	6 41 (d 1H) 5 35 (m 1H) 3 41 (m 1H) 1 61 (d 3H)	464
179	(carbamoilfenilmetil)-amida del ácido (S)-2-(2-ciclopentilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	(CD ₃ OD) 8 43 (m 2H) 5 71 (s, 1H) 3 38 (m 1H)	493
180	(isopropilcarbamoil-fenilmetil)amida del ácido (S)-2-(2-ciclopentilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	5 65 (d 1H) 5 59 (d 1H) 4 00 (m 1H) 3 38 (m 1H) 1 07 (d 3H) 0 98 (d 3H)	535
181	(1-feniletil)amida del ácido (R)-2-(2-	6 48 (d 1H)	478

276
277

	ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	5.40 (m 1H) 3.04 (m 1H) 1.65 (d 3H)	
182	(carbamoilfenilmetil)-amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	5.75 (d 1H) 3.01 (m 1H)	507
183	(isopropilcarbamoil-fenilmetil)amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	5.61 (d 1H) 4.15 (m 1H) 3.07 (m 1H) 1.20 (d 3H) 1.09 (d 3H)	549
184	(terc-butilcarbamoil-fenilmetil)amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	5.69 (d 1H) 3.07 (m 1H) 1.31 (s 9H)	583
185	[(etilmetilcarbamoil)-fenilmetil]amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	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	[(bencilmetilcarbamoil)-fenilmetil]amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-carboxílico	6.18 (d 0.3H) 6.14 (d 0.7H) 3.07 (m 1H) 2.95 (s 0.9H) 2.89 (s 2.1H)	611
187	éster bencilico del ácido 3-(2-[2-(2-ciclohexilbenzoilamino)-quinolina-8-	5.56 (d 1H) 5.05 (s 2H)	669

277
278

	carbonil]amino)-2-fenilacetilamino)-propiónico	3 55 (m 2H) 3 04 (m 1H) 2 56 (m 2H)	
188	(fenilpiridin-2-il-metil)amida del ácido (S)-2-(2-ciclohexilbenzoi-amino)-quinolina-6-carboxílico	6 40 (d 1H) 3 08 (m 1H)	541
189	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-terc-butil-6-metoxi-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6 36 (d 2H) 3 81 (s, 3H) s 9H)	622
190	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metoxi-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 81 (s 3H) 2 90 (s 0 9H) 2 86 (s 1 9H) 1 15 (s,9H)	710
191	[(metil-piridin-2-il-metil-carbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metoxi-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 40 (s 3H) 3 03 (s 0 9H) 1 15 (s 9H)	692
192	{fenil-[(piridin-2-il-metil)-carbamoil]-metil}-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metoxi-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	4 47 (m 2H) 3 83 (s 3H) 1 16 (s, 9H)	678
193	PF-02589043 [(4-fluoro-bencilcarbamoil)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metoxi-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	4 42 (m 2H) 3 81 (s 3H) 1 16 (3 9H)	695
194	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(6-metoxi-4-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3 77 (s 3H) 2 88 (s 0 9H) 2 86 (s 1 9H) 2 26 (s 3H)	667
195	[(metil-piridin-2-il-metil-carbamoil)-fenil-metil]-	6 11 (m 1H)	688

278
279

	amida del ácido (S)-2-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	3.02 (s 12H) 3.00 (s 28H)	
196	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (S)-2-[(6-metil-4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.36 (d 1H) 2.03 (s 3H)	617
197	(1-fenil-etil)-amida del ácido (R)-2-[(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5.34 (dc 1H) 2.15 (s 3H)	554
198	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(6-metil-4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.10 (m 1H) 4.75 (m 2H) 2.90 (s 11H) 2.86 (s 28H)	705
199	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (R)-2-[(4'-terc-butil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.35 (d 1H) 2.21 (s 3H) 1.78 (s 9H)	605
200	(fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (R)-2-[(4'-isopropil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.37 (d 1H) 2.20 (s 3H) 1.10 (d 6H)	591
201	PF-02378810 (fenil-piridin-2-il-metil)-amida del ácido (R)-2-[(6,4-dimetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.35 (d 1H) 2.30 (s 3H) 2.18 (s 3H)	563
202	[(metil-piridin-2-il-metil-carbamoil)-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6.12 (m 1H) 4.76 (m 2H) 3.01 (s 12H) 2.99 (s 18H) 2.19 (s 3H) 1.16 (s 9H)	678

279
280

203	[[metil-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4 isopropil-6-metil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6 12 (m 1H) 4 74 (m 2H) 3 02 (s 0 9H) 2 99 (s 2 1H) 2 20 (s 3H) 1 06 (d 6H)	663
204	[[metil-piridin-2-ilmetil-carbamoil]-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(6 4 -dimetil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	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	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4 -terc-butil-6-metil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6 13 (d 0 25H) 6 08 (d 0 75H) 2 90 (s 0 75H) 2 85 (s 2 5H)	693
206	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(4 isopropil-6-metil- bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	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	[[4-fluoro-bencil)-metil-carbamoil]-fenil-metil]- amida del ácido (S)-2-[(6 4 -dimetil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	6 05 (m 1H) 4 5 (m 2H) 2 90 (s 1H) 2 86 (s, 2H)	851
208	(1-fenil-propil)-amida del ácido (R)-2-[(4'-terc- butil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-	5 11 (dt, 1H) 2 21 (s 3H)	558

288

281

	6-carboxílico	1 17 (s, 9H)	
209	(1-fenil-etil)-amida del ácido (R)-2-[(4-terc-butil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 37 (m 1H) 2 21 (s 3H) 1 83 (d 3H) 1 17 (s 9H)	542
210	[(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 82 (d 1H) 4 36 (d 2H) 2 20 (s 1H) 1 17 (s, 9H)	679
211	{fenil-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoyl]-metil}-amida del ácido (S)-2-[(6,4-dimetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 78 (d 1H) 4 69 (dd 1H) 4 52 (dd 1 2H) 2 29 (s 3H) 2 17 (s 3H)	620
212	[(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(6,4-dimetil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 79 (d 1H) 4 36 (d 2H) 2 28 (s 3H) 2 16 (s 3H)	637
213	[(4-fluoro-bencilcarbamoyl)-fenil-metil]-amida del ácido (S)-2-[(4-isopropil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 71 (d 1H) 4 41 (d 2H) 2 20 (s 3H) 1 11 (d 6H)	
214	{fenil-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoyl]-metil}-amida del ácido (S)-2-[(4-isopropil-6-metil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 77 (d 1H) 4 65 (dd 1H) 4 50 (dd 1H) 2 21 (s 3H) 1 16 (s 6H)	648

281
282

215	{fenil-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-6-metil-bifenil-2- carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico	5 78 (d 1H)	662
		4 66 (dd 1H)	
		4 50 (dd 1H)	
		2 21 (s 3H)	
		1 17 (s 9H)	

Formulaciones en Dispersión Sólida Amorfa

Ejemplos de Dispersión MTP1

Ejemplo de Formulación 1

Los siguientes procesos se usan para formar una dispersión sólida
5 amorfa secada por nebulización que contiene un 25% en peso del compuesto
del Ejemplo 1 (Compuesto 1 y un 75% en peso de HPMCAS-HG
hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato AQOAT-HG disponible de Shin
Etsu Tokio Japón) Primero una solución en nebulización se formó de forma
que contenía 1 25% en peso del Compuesto 1 3 75% en peso de HPMCAS-
10 HG y 95% en peso de acetona como se indica a continuación El Compuesto 1
y la acetona se combinaron en un recipiente y se mezclaron durante
aproximadamente 2 horas dejando que el compuesto se disolviera Luego se
añadió directamente HPMCAS-HG a esta mezcla y la mezcla se agitó durante
2 horas más Después esta mezcla se pasó a través de un filtro con un tamaño
15 de tamiz de 200 µm formando de esta manera la solución en nebulización

La solución en nebulización se bombeó usando una bomba de alta
presión hacia un secador por nebulización (un Secador por Nebulización
Portátil Niro tipo XP con un Recipiente de Proceso de Alimentación Líquida
(PSD-1)) equipado con una boquilla a presión (Spraying Systems Pressure
20 Nozzle and Body) (SK 72-16) El PSD-1 se equipó con una extensión de la
cámara de 9 pulgadas (22 86) La extensión de la cámara se añadió al secador

por nebulización para aumentar la longitud vertical del secador. El secador por nebulización también se equipó con 316 placas difusoras circulares de acero inoxidable con huecos perforados de 1/16 pulgadas (2 54/40 64 cm) que tenía un área abierta del 1%. Esta pequeña área abierta dirigió el flujo del gas secante para minimizar la recirculación del producto dentro del secador por nebulización. La boquilla se ajustó a la placa difusora durante la operación. La solución de nebulización se envió a la boquilla a aproximadamente 190 g/min y a una presión de 965 265 kPa (140 psi). La bomba se siguió mediante un amortiguador por pulsación para minimizar la pulsación en la boquilla. El gas secante (por ejemplo nitrógeno) se liberó en la placa difusora a un caudal de 1800 g/min y a una temperatura de entrada de 105°C. El disolvente evaporado y el gas secante húmedo se expulsaron del secador por nebulización a una temperatura de 45°C. La dispersión sólida amorfa secada por nebulización formada mediante este proceso se recogió en un ciclón; después se secó a posteriori usando un secador con bandeja de convección Gruenberg de paso único a 40°C durante 4 horas. Las propiedades de la dispersión después del secado secundario fueron las siguientes.

Tabla de Formulación 1

Propiedades de carga (Después del secado secundario)	Valor
Volumen específico de carga (cc/g)	4.9
Volumen específico introducido (cc/g)	2.9
Relación de Hausner	1.7
Diámetro medio de partícula (µm)	35
D ₁₀ D ₅₀ D ₉₀ (µm)	12 31 62

Tramo $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$	1 6
Acetona residual (Antes del secado secundario)	2 1%
* El 10% en volumen de las partículas tienen un diámetro que es menor que D_{10} , el 50% en volumen de las partículas tienen un diámetro que es menor que D_{50} y el 90% en volumen de las partículas tienen un diámetro que es menor que D_{90}	

Ejemplo de Formulación 2

Se preparó una dispersión sólida amorfa del 25% en peso del compuesto del Ejemplo 1 ("Compuesto 1") y 75% en peso de HPMCAS-HG también usando un mini[®] secador por nebulización. Una solución en nebulización se preparó disolviendo 25 mg del Compuesto 1 y 75 mg de HPMCAS en 20 g de acetona. El mini secador por nebulización constaba de un atomizador en la tapa superior de una tubería de acero inoxidable de 11 cm de diámetro orientada verticalmente. El atomizador era una boquilla de dos fluidos (tapa de fluido Spraying Systems Co 1650 y tapa de aire 64) donde el gas atomizante era nitrógeno liberado a la boquilla a 70°C y a un caudal de 15 g/min y la solución que se iba a secar por nebulización se liberó en la boquilla a temperatura ambiente y a un caudal de 1.3 ml/min usando una bomba de jeringa. El papel de filtro con un tamiz de soporte se fijó al fondo de la tubería para recoger el material sólido secado por nebulización y dejar escapar el nitrógeno y el disolvente evaporado.

Ejemplo de Formulación 3

Se usó el siguiente proceso para formar una dispersión sólida amorfa secada por nebulización que contiene un 25% en peso del

284
285

compuesto del Ejemplo 135 ("Compuesto 135") y un 75% en peso de HPMCAS-HG. Primero se formó una solución de nebulización que contenía 9.89 g del Compuesto 135, 29.67 g de HPMCAS-HG y 525.58 g de acetona. La solución de nebulización se añadió a un tanque y se presurizó usando nitrógeno comprimido para pasar la solución a través de un atomizador a presión de torbellino (boquilla a presión Schlick N°2) localizado en la cámara de secado por nebulización.

La cámara de secado por nebulización consistía en tres secciones: una sección superior, una sección lateral lineal y una sección cónica. La sección superior tenía un diámetro de 10.875 pulgadas (27.6 cm) y se equipó con una entrada de gas secante y una entrada de solución de nebulización. La sección superior también contenía una placa perforada superior y una placa perforada inferior para dispersar el gas secante dentro de la cámara de secado por nebulización. La placa perforada superior se extendía a través del diámetro de la sección superior y formó una cámara superior en la sección superior de la cámara de secado por nebulización. La placa perforada superior contenía huecos de 0.0625 pulgadas (0.16 cm) de diámetro con un espaciado uniforme de 0.5 pulgadas (1.27 cm). La placa perforada inferior se extendía a través del diámetro de la sección superior de la cámara de secado por nebulización y formó una cámara inferior de la sección superior de la cámara de secado por nebulización. La placa perforada inferior contenía huecos de 0.0625 pulgadas (0.16 cm) de diámetro con un espaciado uniforme de 0.25 pulgadas (0.64 cm). El gas secante entró en la cámara superior de la sección superior a través de la entrada de gas secante y después pasó a través de los huecos de la placa perforada superior. Después, el gas secante entró en la cámara inferior y pasó

a través de los huecos en la placa perforada inferior. Después, el gas secante entró en la sección lateral lineal de la cámara de secado por nebulización.

La solución de nebulización se alimentó en la cámara de secado por nebulización a través de la entrada de la solución de nebulización. El
5 atomizador a presión de torbellino se montó encajado con el fondo de la placa perforada inferior. Después, la solución de nebulización se nebulizó en la sección lateral lineal de la cámara de secado por nebulización. La sección lateral lineal tenía un diámetro de 10.5 pulgadas (26.7 cm) y una longitud de 31.75 pulgadas (80.6 cm). El caudal del gas secante y de la solución de
10 nebulización se seleccionaron de tal forma que la solución de nebulización atomizada fue lo suficientemente seca en el tiempo que alcanzó las paredes de la sección lateral lineal que no se pegó a las paredes.

Las partículas sólidas formadas de esta manera se recogieron en la sección cónica de la cámara de secado por nebulización. La sección cónica
15 tenía un ángulo de 58 grados. El diámetro de la sección cónica en la parte superior era de 10.5 pulgadas (26.7 cm) y la distancia entre la parte superior de la sección cónica y la parte inferior era de 8.625 pulgadas (21.9 cm). En el fondo de la sección cónica había un puerto de salida de 1 pulgada (2.54 cm) de diámetro.

20 Las partículas secadas por nebulización, el disolvente evaporado y el gas secante se retiraron de la cámara de secado por nebulización a través del puerto de salida y se enviaron a un separador de tipo ciclón donde se recogieron las partículas secadas por nebulización. Después, el disolvente evaporado y el gas secante se llevaron a un filtro para la retirada de cualquier
25 partícula restante antes de la descarga.

Para formar la dispersión secada por nebulización la solución de nebulización se liberó en la boquilla a una presión de aproximadamente 965.265 kPa (140 psi) y a un caudal de aproximadamente 37 g/min. El gas secante (nitrógeno) entró en la cámara de secado por nebulización a un caudal de aproximadamente 425 g/min y una temperatura de entrada de aproximadamente 111°C. El disolvente evaporado y el gas secante se expulsaron del secador de nebulización a una temperatura de 45°C. La dispersión sólida amorfa resultante se recogió en un ciclón.

Ejemplo de Formulación 4

Una dispersión sólida amorfa de 25% en peso del compuesto del Ejemplo 135 ("Compuesto 135") y 75% en peso de HPMCAS-HG también se preparó usando un "mini" secador por nebulización usando los procedimientos descritos para la dispersión del Ejemplo de Formulación 2 con las siguientes excepciones. La solución de nebulización se preparó disolviendo 20 mg del Compuesto 135 y 60 mg de HPMCAS en 8 g de acetona. El gas atomizante era nitrógeno liberado en la boquilla a 70°C y a un caudal de aproximadamente 8 g/min y la solución que se iba a secar por nebulización se liberó en la boquilla a temperatura ambiente y a un caudal de 0.65 ml/min usando una bomba de jeringa. El papel de filtro con un tamiz de soporte se fijó al fondo de la tubería para recoger el material sólido secado por nebulización y dejar escapar el nitrógeno y el disolvente evaporado.

Ejemplo de Formulación 5

Una dispersión sólida amorfa secada por nebulización que contiene 25% en peso del compuesto del Ejemplo 114 ("Compuesto 114") y 75% en peso de HPMCAS-HG se formó usando los procedimientos indicados en el Ejemplo de

Formulación 3 con las siguientes excepciones. La solución de nebulización se formó conteniendo 10 897 g del Compuesto 114, 32.7 g de HPMCAS y 579.26 g de acetona. La solución de nebulización se añadió a un tanque y se presurizó usando nitrógeno comprimido para pasar la solución a través de un atomizador a presión de torbellino (boquilla a presión Schlick N°2) localizado en la cámara de secado por nebulización como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo de Formulación 3.

Para formar la dispersión sólida amorfa secada por nebulización, la solución de nebulización se liberó en la boquilla a una presión de aproximadamente 1034.213 kPa (150 psi) y a un caudal de aproximadamente 38 g/min. El gas secante (nitrógeno) entró en la cámara de secado por nebulización a un caudal de 425 g/min y a una temperatura de entrada de aproximadamente 115°C. El disolvente evaporado y el gas secante se expulsaron del secador de nebulización a una temperatura de 45°C. La dispersión sólida amorfa resultante se recogió en un ciclón.

Ejemplo de Formulación 6

Una dispersión sólida amorfa de 25% en peso del compuesto del Ejemplo 114 ("Compuesto 114") y 75% en peso de HPMCAS-HG también se preparó usando un "mini" secador por nebulización usando los procedimientos indicados para el Ejemplo 2 con las siguientes excepciones. Una solución en nebulización se preparó disolviendo 20 mg del Compuesto 114 y 60 mg de HPMCAS en 8 g de acetona. El gas atomizante era nitrógeno liberado en la boquilla a 70°C y a un caudal de aproximadamente 8 g/min, y la solución que se iba a secar por nebulización se liberó en la boquilla a temperatura ambiente y a un caudal de 0.65 ml/min usando una bomba de jeringa. El papel de filtro

con un tamiz de soporte se fijó al fondo de la tubería para recoger el material sólido secado por nebulización y dejar escapar el nitrógeno y el disolvente evaporado

Ensayos Biológicos

- 5 La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes farmacéuticamente activos en el tratamiento de enfermedades metabólicas (tales como las detalladas en este documento) en animales particularmente en mamíferos (por ejemplo seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de la presente invención en ensayos convencionales y en los
- 10 ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de la presente invención pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación. Todos los compuestos indicados en la
- 15 sección de ejemplos anterior se ensayaron en el ensayo de inhibición de la secreción de Apo-B o en el ensayo de inhibición de MTP (canina) descrito más adelante y se descubrió que los valores de CI_{50} para estos compuestos eran menores de 200 nM en las condiciones de esos ensayos.

Ingesta de Alimentos

- 20 Como sujetos de ensayo se emplean perros beagle macho y hembra sanos, adultos jóvenes (de 1 a 3 años de edad) (Marshall Farms, North Rose, Nueva York, NY 14516) que pesan de 13 a 19 kg al principio del periodo de tratamiento.

- El compuesto de ensayo se proporciona en forma de polvo. La solución
- 25 de dosificación administrada por medio de una sonda oral se proporciona

289
290

empleando una solución de Miglyol®/cremaphor/agua 20/5/75 como vehículo de ensayo Miglyol® está disponible en Condea Vista Co Cranford NJ La solución de dosificación se prepara a una actividad de 0.5 a 2 mg/ml, de forma que se suministran 0.5 ml por kg de peso corporal a dosificaciones de 0.25 a 1 5 mg/kg Después de un periodo de aclimatación de siete días se realiza un estudio de evaluación de 4 a 7 días

El estudio consta de tres grupos de animales que contienen 2 perros macho y 2 perros hembra cada uno Cada grupo de cuatro animales se asigna aleatoriamente para recibir 0.25 0.5 o 1 mg/kg de compuesto de ensayo En 10 los días 0 a 3 ó 6 cada perro recibe la solución de dosificación administrada como una sola dosis a Tiempo 0 cada día de dosificación por medio de un tubo de alimentación Esto se continúa por un aclarado con 10 ml de agua para asegurar que se suministra toda la solución de dosificación A cada animal de ensayo se le deja acceso *ad libitum* al agua y a pienso seco IAMS Mini- 15 Chunks® (The Iams Company P O Box 14597 Dayton OH) cada día durante el estudio y de aproximadamente 0.5 a 1 hora después de la dosificación

La reducción de la ingesta de alimentos se cuantifica pesando los cuencos de alimento individuales cada día antes de la alimentación y al final de cada periodo de consumo de 24 horas durante el periodo de aclimatación y de 20 nuevo durante el periodo de tratamiento La diferencia entre el peso del cuenco lleno antes de la alimentación y el peso del cuenco y la cantidad de alimento que queda al final del periodo de consumo de 24 horas representa la reducción de la ingesta de alimentos atribuible al compuesto de ensayo

Inhibición de la Secreción de Apo B

25 La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la

secreción de apo B puede determinarse usando el siguiente ensayo basado en células que mide la secreción de apo B en células HepG2

Se cultivan células HepG2 (ATCC HB-8065 Manassas VA) en medio de Eagle Modificado por Dulbecco más un 10% de suero bovino fetal (Growth medium Gibco Grand Island NY) en placas de cultivo de 96 pocillos en una atmósfera humidificada que contiene un 5% de dióxido de carbono hasta que alcanzan una confluencia de aproximadamente un 70%. Los compuestos de ensayo se disuelven a 10 mM en dimetil sulfoxido (DMSO). A partir de esta solución madre se prepara la concentración de dosis inicial en EtOH al 70% y posteriormente se realizan diluciones en serie en EtOH al 70% con DMSO a una concentración equivalente a la dilución inicial. Se preparan diluciones de los compuestos de ensayo a 100x la concentración final deseada y se añaden por triplicado a pocillos separados de una placa de cultivo de 96 pocillos que contiene células HepG2. Cuarenta horas después se recoge el medio de crecimiento y se ensaya por medio de un ensayo inmunoabsorbente unido a enzima (ELISA) específico para Apo B. Los inhibidores se identifican como compuestos que reducen la secreción de Apo B en el medio. El ensayo ELISA para Apo B se realiza como se indica a continuación: se diluye anticuerpo policlonal contra Apo B humana (Chemicon Temecula CA) 1:1000 en tampón carbonato-bicarbonato (Pierce Rockford IL) y se añaden 100 µl a cada pocillo de una placa de 96 pocillos (NUNC Maxisorb Rochester NY). Después de 5 horas de incubación a temperatura ambiente se retira la solución de anticuerpo y los pocillos se lavan cuatro veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS)/Tween®20 al 0.05% (Tween®20 está disponible en Cayman Chemical Co. Ann Arbor MI). Los sitios no específicos en el plástico se bloquean

29/

292

incubando los pocillos durante 1 a 1.5 horas en una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0.5% (p/v) y Tween® 20 al 0.1% realizado en PBS. A cada pocillo se le añaden cien microlitros (100 µl) de una dilución 1:20 de medio de crecimiento de las células HepG2 (realizada en Tween® 20 al 0.004%/BSA al 1% en PBS) y se incuban durante 3 horas a temperatura ambiente. Los pocillos se aspiran y se lavan cuatro veces (Tween® 20 al 0.05% en PBS) antes de añadir 100 µl de una dilución 1/1000 (~5 µg/ml) del anticuerpo secundario anticuerpo de ratón anti-Apo B humana (Chemicon Temecula, CA). Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente esta solución se aspira y los pocillos se lavan de nuevo 4 veces como se ha indicado anteriormente. Después se añaden cien microlitros (100 µl) de una dilución 1:10 000 (en PBS/BSA al 1%/Tween® 20 al 0.1%) de IgG (H+L) de cabra anti-ratón purificada por afinidad y conjugada con peroxidasa (Jackson ImmunoResearch Laboratories Bar Harbor, ME)) a cada pocillo y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de aspirar los pocillos se lavan 4 veces como se ha indicado anteriormente y se añaden a cada pocillo 50 µl de reactivo ELISA Ultra TMB (tetrametilbencidina) de una etapa (Pierce Rockford, IL) y se incuban durante 5 minutos. La reacción se detiene por medio de la adición de 50 µl de H₂SO₄ 2 M y se lee la absorbancia de cada pocillo a 450 nm. El porcentaje de inhibición se calcula usando la absorbancia de los sobrenadantes tratados con vehículo menos la absorbancia del medio solo como un valor total o del 100%. El porcentaje de inhibición a cada concentración de compuesto de ensayo se lleva a un software GraphPad Prism y se determinan los valores de IC₅₀.

25

Inhibición de MTP (canina)

292

293

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto para inhibir la transferencia de triglicéridos catalizada por la MTP canina. Este ensayo se basa en la medición de la velocidad de transferencia de ^{14}C desde un liposoma donante a un liposoma aceptor (que está marcado con ^3H)

5 **(A) Aislamiento de microsomas hepáticos caninos**

En primer lugar se aíslan microsomas caninos a partir de hígado canino descongelando hígado congelado en hielo y aclarando varias veces con sacarosa 0.25 M. Se realiza un homogeneizado de hígado al 50% (p/v) en sacarosa 0.25 M. El homogeneizado se diluye 1:1 con sacarosa 0.25 M y se
10 centrifuga a 10 000 g a 4°C durante 20 minutos. Se guarda el sobrenadante. El sedimento se resuspende en un volumen mínimo de sacarosa 0.25 M y se vuelve a centrifugar a 10 000 g durante 20 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se combinan y se centrifugan a 105 000 g durante 75 minutos a 4°C. El sobrenadante se desecha y el sedimento microsomal resultante se guarda. El
15 sedimento microsomal se resuspende en un volumen mínimo de sacarosa 0.25 M y se diluye a 3 ml por gramo de peso de hígado en Tris-HCl 0.15 M pH = 8.0. La suspensión resultante se divide en 12 tubos y se centrifuga a 105 000 g durante 75 minutos. Los sedimentos microsomales resultantes se almacenan a -80°C hasta que son necesarios.

20 La MTP se aísla descongelando el tubo de sedimentos microsomales y suspendiéndolo en 12 ml/tubo de Tris-HCl 50 mM frío, KCl 50 mM, MgCl₂ 2 mM pH = 7.4 y añadiendo lentamente 1.2 ml de una solución de desoxicolato al 0.54% pH = 7.4. Después de una incubación de 30 minutos en hielo con mezcla suave, la solución se centrifuga a 105 000 g durante 75 minutos a 4°C.
25 El sobrenadante que contiene MTP soluble se dializa durante 2-3 días con 5

cambios de tampón de ensayo (Tris-HCl 150 mM NaCl 40 mM EDTA 1 mM NaN_3 al 0.02% pH = 7.4)

(B.) Reactivos de ensayo de actividad MTP.

Se crean liposomas donantes añadiendo fosfatidilcolina de huevo 447 μM (68 $\mu\text{l}/20\text{ ml}$) cardiolipina cardíaca bovina 83 μM (169 $\mu\text{l}/20\text{ ml}$) y [^{14}C]troleína 0.91 μM (110 Ci/mol) (20 $\mu\text{l}/20\text{ ml}$). Los lípidos están disponibles en cloroformo y primero se secan en una atmósfera de nitrógeno y después se hidratan en tampón de ensayo hasta alcanzar el volumen necesario. Para crear liposomas los lípidos se sonicán durante ~ 7 minutos. Los lípidos se centrifugan a 105 000 g durante 2 horas y los liposomas se recogen retirando ~ 80% de la parte superior del sobrenadante en un tubo separado.

Los liposomas aceptores se crean añadiendo fosfatidilcolina de huevo 1.33 mM (404 $\mu\text{l}/40\text{ ml}$) troleína 2.6 μM (100 $\mu\text{l}/40\text{ ml}$) y fosfatidilcolina de huevo marcada con [^3H] 0.5 nM (50 Ci/mol) (10 $\mu\text{l}/40\text{ ml}$). Los lípidos están disponibles en cloroformo y primero se secan en una atmósfera de nitrógeno y después se hidratan en tampón de ensayo hasta el volumen necesario. Para crear liposomas los lípidos se sonicán durante ~ 20 minutos. Los lípidos se centrifugan a 105 000 g durante 2 horas y se recogen retirando ~ 80% de la parte superior del sobrenadante en un tubo separado.

(C.) Ensayo de inhibición de la transferencia de lípidos *in vitro* por MTP

A tubos de reacción que contienen tampón de ensayo 50 μl de liposomas donantes 100 μl de liposomas aceptores y MTP hepática parcialmente purificada se les añade fármaco diluido de manera apropiada o muestras de control en 100 μl de tampón de ensayo que contiene BSA al 5%.

Los tubos se agitan vorticialmente y se incuban en un agitador de tubos

durante una hora 37°C para permitir que se produzca la reacción de transferencia de lípidos. Los liposomas donantes se precipitan añadiendo 300 µl de una suspensión de DEAE celulosa al 50% (p/v) en tampón de ensayo a cada tubo. Los tubos se centrifugan a ~ 1000 rpm hasta la resina sedimentada.

- 5 Se transfieren 400 µl de sobrenadante a un vial de centelleo con fluido de centelleo y se determinan los recuentos de DPM tanto para [³H] como para [¹⁴C]. La transferencia de trioleína se calcula comparando la cantidad de [¹⁴C] y de [³H] que queda en el sobrenadante con [¹⁴C] y [³H] en los liposomas donantes y aceptores originales, respectivamente.
- 10 Porcentaje de transferencia de trioleína = ($\frac{[^{14}\text{C}]\text{sobrenadante}}{[^{14}\text{C}]\text{donante}} \times \frac{[^3\text{H}]\text{aceptor}}{[^3\text{H}]\text{sobrenadante}} \times 100$)

Los valores de Cl_{50} se obtienen usando procedimientos convencionales y cálculos cinéticos de primer orden.

Inhibición de la Absorción de Grasa

- 15 Como sujetos de ensayo se emplean ratones CF1 hembra sanos (Charles River) que pesan 18-20 gramos tras la llegada. Los ratones se encierran en grupos de 10 en jaulas convencionales y se dejan aclimatar durante una semana antes del ensayo. Los ratones se dejan en ayunas durante una noche en una sala de procedimiento distinta antes del ensayo. Cada grupo
- 20 de tratamiento típicamente consta de cinco ratones.

- Los compuestos de ensayo preferiblemente se proporcionan como un polvo en un vial de vidrio. La solución de dosificación (0.10 ml/25 g de peso corporal) administrada por medio de una sonda oral consta de una emulsión de Miglyol®812 (20%) Cremaphor® (5%) y agua (75%). Primero se añade un
- 25 volumen apropiado de Miglyol® (disponible en Condea Vista Co. Cranford, NJ)

al compuesto de ensayo y el vial se agita vorticialmente durante aproximadamente 1 minuto. Después se añade el volumen apropiado de Cremaphor y el vial se agita vorticialmente de nuevo como se ha indicado anteriormente. Se añade el volumen apropiado de agua y se forma una
5 emulsión agitando vorticialmente y sonicando brevemente.

Se prepara una dieta líquida de hámster (Bioserve F0739) (volumen de dosificación 0.5 ml/25 g de peso corporal) añadiendo (para cada 10 ml necesarios) 2.5 gramos de dieta líquida en polvo, 10 ml de agua y 5 microcuries de ³H-trioleato de glicerol (Amersham TRA191) a un mezclador de
10 laboratorio. La mezcla después se combina a alta velocidad durante aproximadamente 1 minuto. La dieta líquida se almacena a 4°C hasta que sea necesaria. Se pesan los tubos de muestra (tubos cónicos de polipropileno de 15 ml Falcon). Se añaden a cada tubo tres mililitros de KOH 2.5 N.

Después de un periodo de ayuno de una noche, a cada ratón se le
15 dosifica (véanse los volúmenes anteriores) el compuesto de ensayo seguido inmediatamente de una dieta líquida. En cada ensayo se incluyen grupos de control positivos (un potente inhibidor de MTP conocido) y grupos de control negativos (vehículo). Cada 30 ratones se dosifica de forma simulada un vial de centelleo para determinar la actividad del bolo inicial.

20 Dos horas después de la dosis, los ratones se sacrifican por inhalación de dióxido de carbono. Se abre la cavidad abdominal, se extraen los intestinos delgados y se ponen en el tubo cónico de KOH. Después se pesa cada tubo. Posteriormente, los tubos que contienen los intestinos se ponen en un baño de agua a 75°C durante 1.5-2 horas. Después de la saponificación, los tubos se
25 agitan vorticialmente y se ponen 200 µl del saponificado en un vial de centelleo.

297

de líquidos de 20 ml Las muestras se decoloran (durante 30 minutos) añadiendo 200 µl de peróxido de hidrógeno al 30% (p/p) Cada muestra se neutraliza por la adición de 200 µl de HCl 3 N Se añaden diez mililitros de fluido de centelleo de líquidos Ready Safe® (Beckman) y las muestras se

5 cuentan en un sistema de centelleo Beckman Coulter LS 6500

Los cálculos se realizan como se indica a continuación

peso del saponificado = peso del tubo (KOH + intestino) - peso del tubo vacío

fracción saponificada = 0.22/peso del saponificado (densidad del saponificado = 1.1 g/ml por lo tanto el peso de la alícuota es igual a 0.22 g)

10 DPM total para el intestino entero = DPM de muestra/fracción saponificada

El valor de DPM del bolo inicial se calcula promediando los recuentos de los viales de centelleo administrados de forma simulada

La fracción de bolo recuperado del intestino (porcentaje de recuperación) = DPM total/recuento de bolo

15 Porcentaje de recuperación de cada grupo de ensayo = promedio del porcentaje de recuperación de cada ratón

Interpretación de resultados

Para comparar la eficacia de los compuestos de ensayo se calcula una DE₂₅ para la absorción de grasa intestinal El porcentaje (medio) de

20 recuperación de triglicéridos (porcentaje no absorbido y que queda en el intestino) del grupo de control de vehículo se ajusta a un 0% y el porcentaje (medio) de recuperación del grupo de control de compuesto se ajusta a un 100% Los mismos cálculos se aplican a los valores de recuperación en porcentaje obtenidos para los compuestos de ensayo y se obtiene un

25 porcentaje de recuperación ajustado (% de recuperación de la muestra de

297
298

ensayo - % de recuperación del grupo de control de vehículo/(% de recuperación del grupo control positivo - % de recuperación del grupo de control de vehículo)) Después se calcula una DE_{25} representando un gráfico de concentración de compuesto frente a porcentaje de recuperación ajustado

5

Reducción de Triglicéridos en Suero

Como sujetos de ensayo se emplean ratones CF1 hembra sanos (Charles River) que pesan 18-20 gramos tras la llegada. Los ratones se encierran en grupos de 10 en jaulas convencionales y se dejan aclimatar durante una semana antes del ensayo. Los ratones se dejan en ayunas durante una noche en una sala de procedimiento distinta antes del ensayo. Cada grupo de tratamiento típicamente consta de 10 ratones.

Los compuestos de ensayo preferiblemente se proporcionan como un polvo en un vial de vidrio. La solución de dosificación (0.250 ml/25 g de peso corporal) administrada por medio de una sonda oral consta de una emulsión de Miglyol® 812 (40%) Cremaphor® (10%) y agua (50%). Primero se añade un volumen apropiado de Miglyol® (disponible en Condea Vista Co Cranford NJ) al compuesto de ensayo y el vial se agita vorticialmente durante aproximadamente 1 minuto. Después se añade el volumen apropiado de Cremaphor y el vial se agita vorticialmente de nuevo como se ha indicado anteriormente. Posteriormente se añade el volumen apropiado de agua y se forma una emulsión agitando vorticialmente y sonicando brevemente.

Después de una noche de ayuno a cada ratón se le dosifica (véanse los volúmenes anteriores) el compuesto de ensayo. Una hora después de la dosificación los ratones se sacrifican por inhalación de dióxido de carbono y se recogen muestras de sangre para cuantificar los triglicéridos.

298
249

Los valores de triglicéridos en suero se cuantifican usando un ensayo de punto final colorimétrico (Wako Triglycende E kit n° 432-4021) en un lector de placas Spectra Max 250 con un software Softmax Pro. Todas las muestras se procesan por duplicado.

- 5 Para comparar los valores de triglicéridos se calcula el porcentaje de cambio con respecto al control. El valor medio de los triglicéridos del grupo de compuesto de ensayo se divide por el valor medio de triglicéridos del grupo de vehículo, se multiplica por 100 y después se resta del 100%. Después se calcula el valor de DE_{25} representando un gráfico de la concentración del
- 10 compuesto frente al porcentaje de cambio respecto del control.

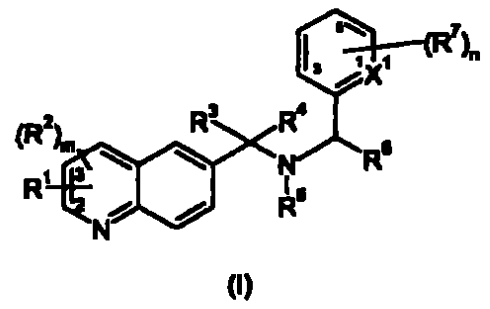
Los valores relativos de la DE_{25} para la reducción de los triglicéridos y de la DE_{25} para la inhibición de la absorción de grasa intestinal se usan como medio para comparar la selectividad de los compuestos de ensayo.

299
300

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

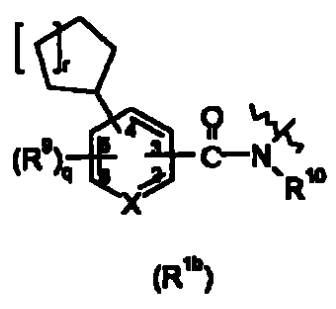
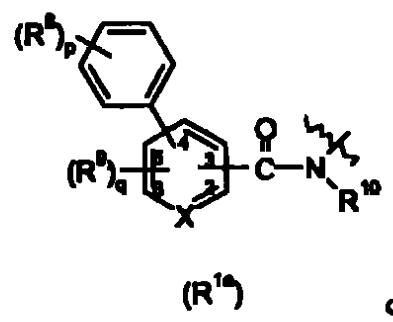
1 Un compuesto de Fórmula (I)



5

en la que

R¹ es un grupo de la fórmula R¹ᵃ o R¹ᵇ



y está unido a la posición 2 ó 3 del grupo quinolina de Fórmula (I)

10

m es un número entero de 0 a 2

n es un número entero de 0 a 4

p es un número entero de 0 a 5

q es un número entero de 0 a 3

r es un enlace o un número entero de 1 a 3

15

X es -N- o -C(R⁸)- donde R⁸ es H o R⁹

X^1 es -N- o -C(R^b)- donde R^b es H o R⁷

R² R⁷ R⁸ y R⁹ se seleccionan cada una independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH -CN alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-alquilo (C₁-C₄) sustituido- alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo- alquilo (C₁-C₄)- benciloxi- hidroxialquilo (C₁-C₄)- alqueno (C₂-C₄) alquino (C₂-C₄) -C(O)N(R⁹)(R¹¹) - N(R¹¹)C(O)R¹² -N(R¹¹)CO₂R¹² -N(R¹¹)S(O)_vR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² - OC(O)R¹² -SO₂N(R⁹)(R¹¹) y -S(O)_vR¹²

cada R^c es independientemente H o alquilo (C₁-C₄)

10 s es el número entero 1 ó 2

v es un número entero de 0 a 2

cada uno de R³ y R⁴ es H o se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo

R⁶ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo cicloalquilo (C₃-C₇) -C(O)R¹² alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono alquiloalquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y -SO₂R¹²

R⁸ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH y -CN o

R⁸ es piridilo fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo piridilo y fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo alcoxi (C₁-C₄)- alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo- halo -OH y -CN o

321
302

R^8 es alquenilo (C_2-C_{10}) alquinilo (C_2-C_{10}) $-CH_2N(R^9)(R^{13})$
 $C(O)N(R^{14})(R^{15}) -CO_2R^{20}$ o $-CH_2-W$ Y donde W es -O- o -S- e

Y se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6)
 cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-
 5 C_6)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por
 halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -OR¹² -C(O)R¹² -C(O)OR¹² -OC(O)R¹² -
 N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto
 cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de
 10 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 compuesto por halo oxo alquilo (C_1-C_6) -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -C(O)OR¹² y -
 OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están
 opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) -OH -
 15 CN -CF₃ -OCF₃ -C(O)OR¹² y -OR¹²

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto
 por H alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo cicloalquilo (C_3-C_7)
 alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_2-C_4)- que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y alquiltio
 (C_1-C_3)-alquilo (C_2-C_4) - que tiene de 3 a 5 átomos de carbono

20 cada R¹² es independientemente alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7)
 donde el alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por
 alcoxi (C_1-C_4)- halo -OH -CN -CF₃ y -OCF₃,

R¹³ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_3-C_6)
 25 fenilmetilo- -C(O)R¹⁶ y -S(O)₂R¹⁶

302
303

R^{14} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por
5 halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo (C_1-C_6) -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² y el
10 grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6)- -OH -CN -CF₃ - OCF₃ y -OR¹²

R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6)
15 alquenilo (C_2-C_6) alquinilo (C_2-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)- alquilo (C_1-C_6) fenilo fenil-alquilo (C_1-C_6)- pindilo pindil-alquilo (C_1-C_6)- - C(O)R¹² y -SO₂R¹² donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -
20 C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ -C(O)OCH₂C(O)N(R⁹)(R¹¹) -C(O)OR¹² -OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6)- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)OH -
25 C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o

R^{15} es $-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$ donde t es un número entero de 2 a 4 y R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos
5 con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y $-N(R^{19})$ - o

R^{14} y R^{15} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente
10 sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y $N(R^{19})$

R^{19} es H alquilo (C_1-C_6) o halo-alquilo (C_1-C_6) sustituido

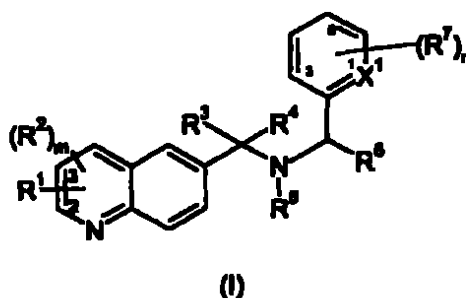
R^{18} es alquilo (C_1-C_6) fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
15 seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -CN alcoxi (C_1-C_4)- y alquiltio (C_1-C_4) y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4)- y

20 R^{20} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² -
25 $N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $-C(O)N(R^9)(R^{11})$ el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto

cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de
1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
compuesto por halo oxo alquilo (C₁-C₆) -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² y el
grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente
5 sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆) -OH -CN -CF₃ -
OCF₃ y -OR¹²

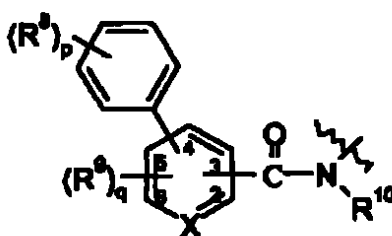
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de
dicho compuesto o de dicha sal

10 2 Un compuesto de Fórmula (I)



en la que

R¹ es un grupo de la fórmula R^{1a} o R^{1b}



15 y está unido a la posición 2 ó 3 del grupo quinolina de Fórmula (I)

m es un número entero de 0 a 2

306

n es un número entero de 0 a 4,

p es un número entero de 0 a 5

q es un numero entero de 0 a 3,

r es un enlace o un número entero de 1 a 3

5 X es -N- o -C(R^a)- donde R^a es H o R⁶

X¹ es -N- o -C(R^b)- donde R^b es H o R⁷

R² R⁷ R⁸ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH -CN alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-alquilo (C₁-C₄)sustituido- alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo- alquilitio (C₁-C₄)- hidroxialquilo (C₁-C₄)- alquenilo (C₂-C₄) alquinilo (C₂-C₄) -C(O)N(R⁹)(R¹¹) - N(R¹¹)C(O)R¹² -N(R¹¹)CO₂R¹² -N(R¹¹)S(O)_sR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² - OC(O)R¹² y -SO₂N(R⁹)(R¹¹)

cada R⁶ es independientemente H o alquilo (C₁-C₄)

15 s es el número entero 1 ó 2

v es un número entero de 0 a 2

cada uno de R³ y R⁴ es H o se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo

R⁶ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo cicloalquilo (C₃-C₇) -C(O)R¹² alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono alquiltioalquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y -SO₂R¹²

R⁸ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH y -CN o

306
307

R^6 es piridilo fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_6)- donde el grupo piridilo y fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo alcoxi (C_1-C_4)- alcoxi
5 (C_1-C_4) sustituido con halo- halo -OH y -CN o

R^6 es alquenilo (C_2-C_{10}) alquinilo (C_2-C_{10}) $-CH_2N(R^9)(R^{13}) - C(O)N(R^{14})(R^{15}) -CO_2R^{20}$ o $-CH_2W-Y$ donde W es -O- o -S- e

Y se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-
10 C_6)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-OR^{12}$ $-C(O)R^{12}$ $-C(O)OR^{12}$ $-OC(O)R^{12}$ - $N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $-C(O)N(R^9)(R^{11})$ el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de
15 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo (C_1-C_6) -OH -CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-C(O)OR^{12}$ y - OR^{12} y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) -OH -
20 CN $-CF_3$ $-OCF_3$ $-C(O)OR^{12}$ y $-OR^{12}$

cada R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo cicloalquilo (C_3-C_7) alcoxi (C_1-C_3)-alquilo (C_2-C_4)- que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y alquilto (C_1-C_3)-alquilo (C_2-C_4) - que tiene de 3 a 5 átomos de carbono

cada R^{12} es independientemente alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7) donde el alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C_1-C_4)- halo -OH -CN -CF₃ y -OCF₃

- 5 R^{13} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_3-C_8) fenilmetilo-, -C(O)R¹⁶ y -S(O)₂R¹⁶

- R^{14} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_8) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_8)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_8)- donde el grupo alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3
10 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃, -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
15 compuesto por halo oxo alquilo (C_1-C_8) -OH -CN -CF₃, -OCF₃ y -OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_8) alcoxi (C_1-C_8)- -OH -CN -CF₃ - OCF₃ y -OR¹²

- 20 R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_8) alquenilo (C_2-C_8) alquinilo (C_2-C_8) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)- alquilo (C_1-C_8) fenilo fenil-alquilo (C_1-C_8)- piridilo piridil-alquilo (C_1-C_8)- - C(O)R¹² y -SO₂R¹² donde el grupo alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
25 el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃ -OR¹² -C(O)R¹² -

$C(O)OR^{12}$ $-OC(O)R^{12}$ $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ y $-C(O)N(R^9)(R^{11})$ y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_6)- $-OH$ $-CN$ $-CF_3$ $-OCF_3$ y $-OR^{12}$ o

5 R^{15} es $-(CH_2)_tN(R^{17})(R^{18})$ donde t es un número entero de 2 a 4 y R^{17} y R^{18} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado
10 entre el grupo compuesto por $-O-$ $-S-$ y $-N(R^{19})-$ o

R^{14} y R^{15} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional
15 seleccionado entre el grupo compuesto por $-O-$ $-S-$ y $-N(R^{19})-$

R^{18} es H alquilo (C_1-C_6) o halo-alquilo (C_1-C_6) sustituido

R^{16} es alquilo (C_1-C_6) fenilo o fenil-alquilo (C_1-C_4)- donde el grupo alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo $-CN$
20 alcoxi (C_1-C_4)- y alquilio (C_1-C_4) y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4)- y

R^{20} se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C_1-C_6)
25 cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-

329
310

- C₆)- donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo -OH -CN -CF₃ -OCF₃, -OR¹² -C(O)R¹² -CO₂R¹² -OC(O)R¹² - N(R¹¹)C(O)R¹² y -C(O)N(R⁹)(R¹¹) el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y el resto
- 5 cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo oxo alquilo (C₁-C₆) -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
- 10 el grupo compuesto por halo alquilo (C₁-C₆) alcoxi (C₁-C₆)- -OH -CN -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de dicho compuesto o de dicha sal
- 3 El compuesto de la reivindicación 1 en el que X es -C(R^a)- y X¹ es -C(R^b)- R¹ está unido a la posición 2 del grupo quinolina cada uno de R^a y R^b
- 15 es H el resto -C(O)N(R¹⁰)- en R¹ está unido a la posición 2 o 3 de R¹ y el grupo fenilo que lleva R⁸ que lleva un grupo fenilo o el grupo cicloalquilo (C₄-C₇) está unido a la posición 2 o 3 de R¹ que no está ocupada por -C(O)N(R¹⁰)- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 4 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que cada
- 20 R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₄) y -alquilo (C₁-C₄) sustituido con fluoro y cada R¹² es independientemente alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alcoxi (C₁-C₄)- y halo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 25 5 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 3 y 4 en el que p

es 1 o 2

m es 0 o 1 q es 0 o 1 y n es 0 o 1 el resto -C(O)N(R¹⁰)- en R¹ está unido a la posición 3 de R¹ y el grupo fenilo que lleva R⁸ o el grupo cicloalquilo (C₄-C₇) está unido a la posición 2 de R¹ y

5 cuando m es 1 R² se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl - CH₃ y -CF₃

cuando q es 1 R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl - CH₃ y -CF₃

cuando n es 1 R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por halo -OH
10 -CN alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por halo -OH alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-alquilo (C₁-C₄)- sustituido alcoxi (C₁-C₄) sustituido con halo benciloxi-

15 alqueno (C₂-C₄) y -S(O)_vR¹²

R⁵ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo y

R⁶ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH y -

20 CN o

R⁸ es piridilo fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo alcoxi (C₁-C₄)- halo -OH y -

25 CN o

312

R^6 es $-\text{CH}_2\text{-W-Y}$ $-\text{CH}_2\text{N(R}^5\text{)(R}^{13}\text{)}$ $-\text{C(O)N(R}^{14}\text{)(R}^{15}\text{)}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ donde R^{13} es fenilmetilo- $-\text{C(O)R}^{16}$ o $-\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que p es
5 1 o 2

m es 0 o 1 q es 0 o 1 y n es 0 o 1 R^1 es R^{1a} el resto $-\text{C(O)N(R}^{1b}\text{)-}$ en R^1 está unido a la posición 3 de R^1 y el grupo fenilo que lleva R^6 está unido a la posición 2 de R^1 y

cuando m es 1 R^2 se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl -
10 CH_3 y $-\text{CF}_3$

cuando q es 1 R^9 se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl -
 CH_3 y $-\text{CF}_3$.

cuando n es 1 R^7 se selecciona entre el grupo compuesto por halo -OH
-CN alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de
15 carbono halo-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- sustituido y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) sustituido con halo

R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por halo -OH alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)
 C_4) alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- alcoxialquilo- que tiene de 2 a 4 átomos de carbono halo-
alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- sustituido alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) sustituido con halo

R^5 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto
20 por H alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) sustituido con halo y

R^6 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo -OH y -
CN o

R^6 es pindilo fenilo o fenil-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- donde el grupo fenilo y el resto
25 fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3

312

313

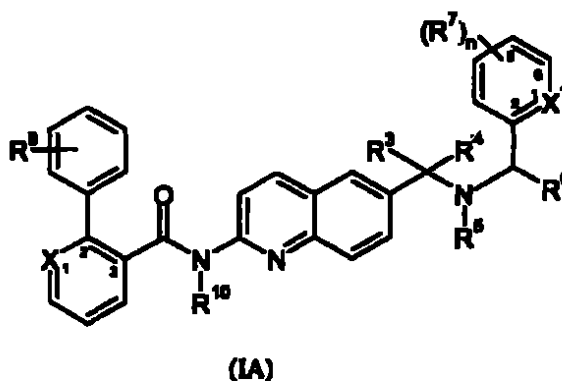
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo alcoxi (C₁-C₄)- halo -OH y -CN o

R⁶ es -CH₂-W-Y -CH₂N(R⁵)(R¹³) -C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) o -CO₂R²⁰ donde R¹³ es fenilmetilo- -C(O)R¹⁸ o -S(O)₂R¹⁸ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que n es 0 o 1 y cuando n es 1 R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl Br alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- fluoro-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y fluoro-alcoxi (C₁-C₄)- sustituido y

R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por F Cl Br alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- fluoro-alquilo (C₁-C₄)- sustituido y alcoxi (C₁-C₄) sustituido con fluoro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8 Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 de Fórmula (IA)



en la que R⁸ y R¹⁰ son independientemente H o -CH₃

3/3
314

n es 0 o 1 y cuando n es 1 R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ y está unido a la posición 4 del anillo de fenilo en la Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

9 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁸ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halo y -OH y R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo n es 0 o 1 y cuando n es 1 R⁷ se selecciona entre el grupo compuesto por Cl -CF₃ -CH₃ y -OCH₃ y está unido a la posición 5 o 6 del anillo que lleva X¹ en la Fórmula (IA) y R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10 10 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R⁸ es alquilo (C₁-C₄) y n es 0 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

11 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁸ es pindilo fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₆)- donde el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo alcoxi (C₁-C₄)- y halo y R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo n es 0 y R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- y -CF₃ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

34
315

- 12 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 11 donde R^6 es pindilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 13 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde R^8 es -
5 $CH_2N(R^9)(R^{13})-CH_2-W-Y$ o $-CO_2R^{20}$ R^{13} es $-C(O)R^{16}$ R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo n es 0 R^8 es $-CF_3$ o alquilo (C_1-C_4) y está unido a la posición 4 del anillo de fenilo R^{16} es alquilo (C_1-C_6) W es O Y se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) fenilo y fenilmetilo- donde el grupo fenilo y el
10 resto fenilo del grupo fenilmetilo de Y están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo compuesto por F Cl alquilo (C_1-C_4) y $-CF_3$ y R^{20} es alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl $-OH$ y $-C(O)R^{12}$ o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del mismo
- 14 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R^8 es -
 $C(O)N(R^{14})(R^{15})$ y R^3 y R^4 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo
- 15 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 donde n es 0 R^{14} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_7) cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6)- fenilo y fenil-alquilo (C_1-C_6)
25 C_6) donde el grupo alquilo (C_1-C_6) de R^{14} está opcionalmente sustituido con

- de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl -OH -CF₃ -OCF₃ y -OR¹² el grupo cicloalquilo (C₃-C₇) y el resto cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo de R¹⁴ están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
- 5 el grupo compuesto por F Cl oxo alquilo (C₁-C₄) -OH -OCF₃ y -OR¹² y grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁴ están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) -OH -CF₃ -OCF₃ y -OR¹²
- 10 R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₈) cicloalquilo (C₃-C₇) cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₈) fenilo fenil-alquilo (C₁-C₈) pindilo pindil-alquilo (C₁-C₈) -C(O)R¹² y -SO₂R¹² donde el grupo alquilo (C₁-C₈) de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto
- 15 por F Cl oxo -OH -OCF₃ -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ -C(O)OCH₂C(O)N(R⁹)(R¹¹) -C(O)OR¹² y -OR¹² y el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁵ están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) -OH -CN -CF₃ -
- 20 OCF₃ -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o
- R¹⁵ es -(CH₂)_tN(R¹⁷)(R¹⁸) donde t es un numero entero de 2 a 4 y R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos

con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y -N(R¹⁶)- o

R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo
5 donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo e incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y N(R¹⁶)- y

R¹⁶ es H alquilo (C₁-C₆) o halo-alquilo (C₁-C₆) sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10

16 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 14 y 15 donde n es 0 R⁸ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄) y -CF₃

R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de 1 a 3
15 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F y Cl

R¹⁶ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₆) cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆)- fenilo fenil-alquilo (C₁-C₆)- pindilo pindil-alquilo (C₁-C₆)-

20 donde el grupo alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl oxo -OH -OCF₃ -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² y

el grupo fenilo y el resto fenilo del grupo fenilalquilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre

el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- -OH -CN -CF₃ - OCF₃ -C(O)OH -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o

R¹⁴ y R¹⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo
 5 donde los anillos que contienen 5 ó 6 átomos en el anillo incluyen opcionalmente un resto heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo compuesto por -O- -S- y N(R¹⁶)- donde R¹⁶ es alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) sustituido con F- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10 17 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 a 16 donde R¹⁴ es H o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de F

R¹⁵ se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C₁-C₈) cicloalquilo (C₃-C₈) cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈) fenilo fenilalquilo (C₁-C₈)-
 15 pindilo pindil-alquilo (C₁-C₈)- donde el grupo alquilo (C₁-C₈) de R¹⁵ está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F oxo -OH -OCF₃ -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² y

el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R¹⁵ está opcionalmente sustituido
 20 con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C₁-C₄) alcoxi (C₁-C₄)- -OH -CF₃ -OCF₃ - C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

319

18 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 a 17 donde R^{14} es H o alquilo (C_1-C_4)

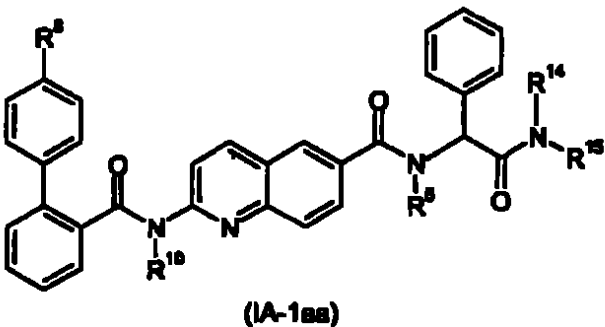
R^{15} se selecciona entre el grupo compuesto por H alquilo (C_1-C_8) cicloalquilo (C_3-C_6) cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4)- fenil-alquilo (C_1-C_4)- y

5 pindil-alquilo (C_1-C_4)-

donde el grupo alquilo (C_1-C_8) de R^{15} está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F oxo -OH y -C(O)OR¹² y el resto fenilo del grupo fenilalquilo de R^{15} está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados

10 independientemente entre el grupo compuesto por F Cl alquilo (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4)- -OH -CF₃ -OCF₃ -C(O)OCH₂C₆H₅ y -C(O)OR¹² o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

19 Un compuesto de Fórmula (IA-1aa)



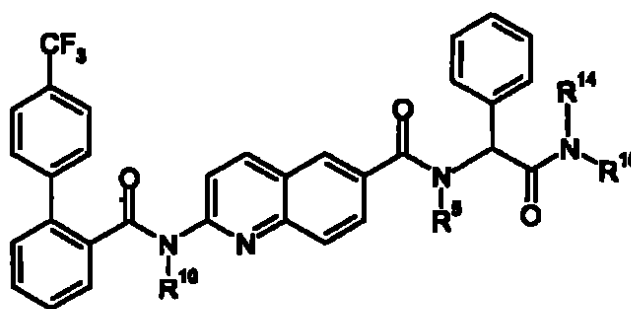
15 en la que R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por -CF₃ alquilo (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4) benciloxi alquenilo (C_2-C_4) y -S(O)_vR¹² donde v es 0 o 2 y R^{12} es alquilo (C_1-C_4) R^9 y R^{10} son independientemente H o -CH₃ R^{14} es H -CH₃ o -C₂H₅ y R^{15} es H alquilo (C_1-C_8) bencilo o 4-F-bencilo-

349
320

donde el grupo alquilo (C_1-C_6) de R^{15} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por F y $-C(O)OR^{12}$ donde R^{12} es alquilo (C_1-C_4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5

20 El compuesto de la reivindicación 19 de Fórmula (IA-1a)

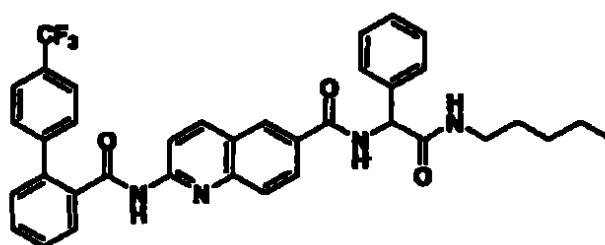


(IA-1a)

donde R^{15} es H o alquilo (C_1-C_6) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10

21 El compuesto de fórmula

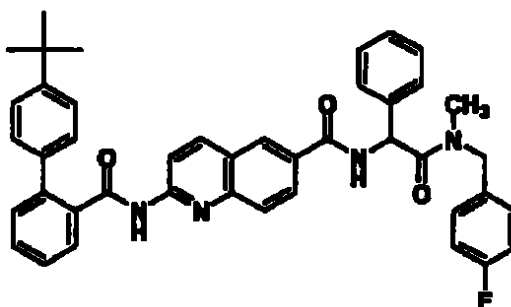


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

320
321

22 El compuesto (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 23 El compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

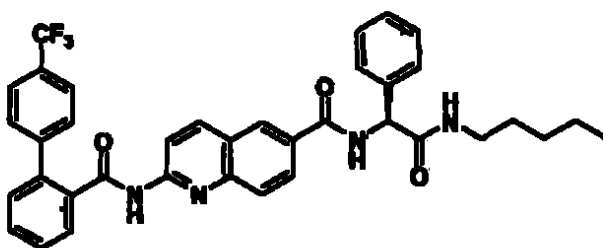
24 El compuesto de fórmula $\{[(4\text{-fluorobencil})\text{metil-}$
10 $\text{carbamoil}]\text{fenilmetil}\}$ amida del ácido (S)-2-[(4-terc-butil-bifenil-2-carbonil)amino]quinolina-6-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

26 La composición de la reivindicación 25 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional siendo dicho agente farmacéutico adicional un agente antihipertensivo un agente anti-inflamatorio un agente de disminución de lípidos un agente de disminución de colesterol un agente
5 antidiabetes o un agente anti-obesidad

27 Un procedimiento para tratar la obesidad en un animal que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones
10 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

28 Un procedimiento de tratamiento de la obesidad en un animal que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula

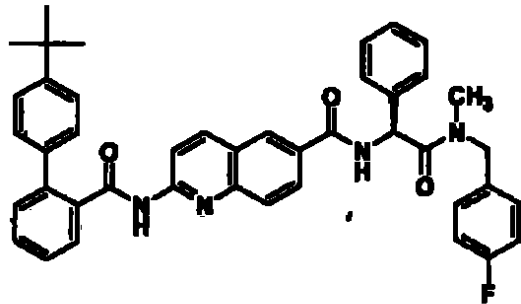


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

29 Un procedimiento de tratamiento de la obesidad en un animal que comprende administrar a un animal en necesidad de dicho tratamiento una
20 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula

322
323

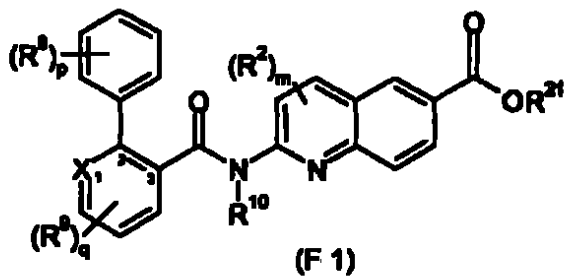


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

30 El procedimiento de la reivindicación 27 28 o 29 donde dicho compuesto
5 o sal farmacéuticamente aceptable se administra en combinación con al menos
un agente farmacéutico adicional

31 El procedimiento de la reivindicación 30 donde dicho agente
farmacéutico adicional es un agente anti-obesidad
10

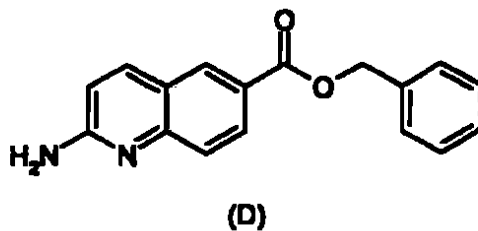
32 Un compuesto de Fórmula (F-1)



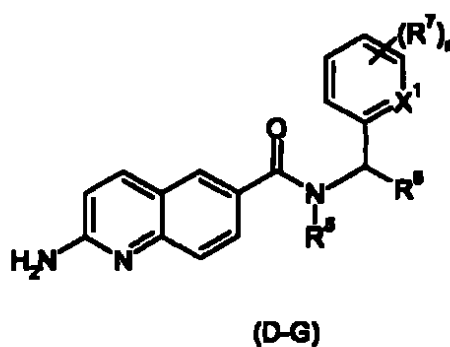
donde R^2 R^8 R^9 R^{10} X m p y q son como se han definido en la reivindicación
1 y $-OR^{21}$ es un grupo saliente que puede desplazarse con $-OH$ en condiciones
15 de hidrólisis catalizada con ácido o base o $-OR^{21}$ es $-OH$ o una sal del
compuesto donde $-OR^{21}$ es $-OH$ o de Fórmula (D)

323
324

206



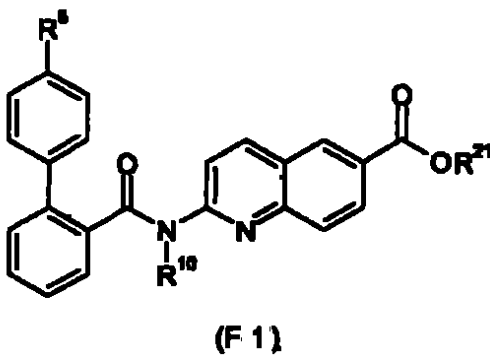
o de Fórmula (D-G)



donde R^5 R^6 R^7 X^1 y n son como se han definido en la reivindicación 1

5

33 El compuesto de la reivindicación 32 de Fórmula (F-1')

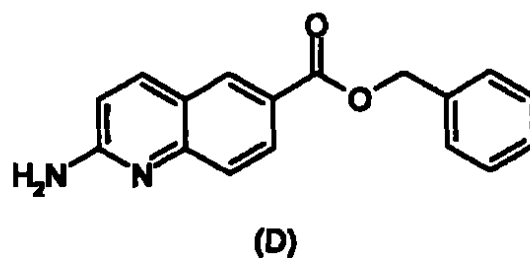


donde R^6 es $-CF_3$ o alquilo (C_1-C_4) y R^{21} es H alquilo (C_1-C_4) o bencilo o R^{21} es H o una sal del compuesto donde R^{21} es H

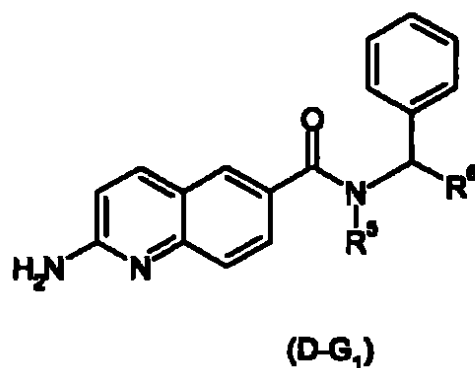
324
325

207

o de Fórmula (D)



o de Fórmula (D-G₁)

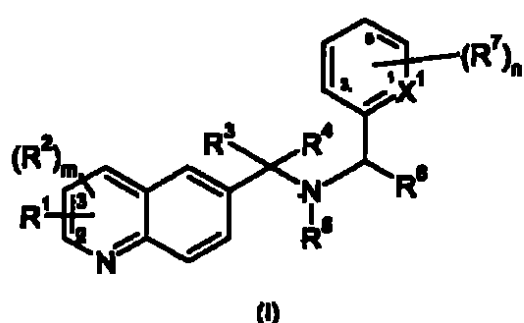


- 5 donde R^6 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) 2-píndilo o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ donde R^{14} es H $-\text{CH}_3$ o $-\text{C}_2\text{H}_5$ y R^{15} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) bencilo o 4-fluorobencilo

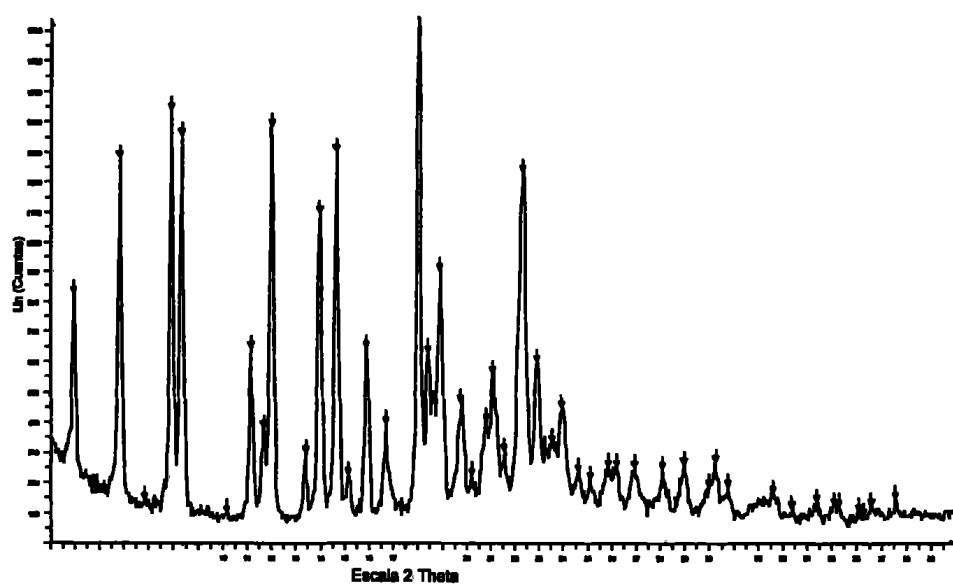
325
326

Resumen

Esta invención se refiere a inhibidores de la secreción de MTP/Apo-B de
Fórmula (I)



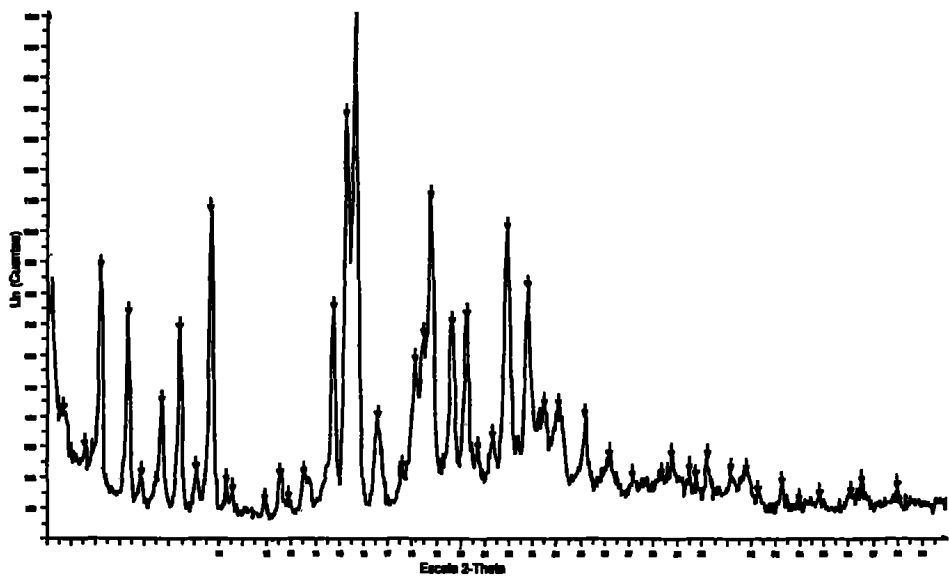
5 donde R¹-R⁷ X¹ m y n son como se han definido en la memoria descriptiva, así
como a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a
procedimientos de uso de los compuestos y composiciones. Los compuestos
de la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y enfermedades
afecciones o trastornos asociados



CP741652 57386-11 1 MADDUX(ss-s) Archivo: P11036.RAW - Tipo 2 Th/Th bloqueado - Empezar: 3.000° Termina: 40.000° -
Paso: 0.040° Tiempo de Paso: 1 s - Temp: 25°C (Amb) Tiempo Empezado: 21 s 2-Theta: Operaciones: Importadas

Jes

Fig 2



CP741952 57388-11-2-MADDUX(a-e) Archivo: PI1037 RAW - Tipo 2 Th/Th bloqueado - Empezar: 3.000° Termina: 40.000° -
Peso: 0.040° Tiempo de Peso: 1 s - Temp. 25°C (Amb) Tiempo Empezado: 18 s 2-Theta: Operaciones. Importadas

210

328



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-074303- 00000-0000

Feb 2006-07 20 17 11 12 Dep 2080 MUECREACION

Tra 11 PATENTEYII

Cve 379 FABRICACIONALI

Art 411 PRESENTACION

Folios 327

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesion de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invencion ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 28 JUL 6

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

330

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 329

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No	06 74303
	Solicitud internacional	IB2005/00167
	Fecha inicio fase nacional	04/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	1304
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

19 SET 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal