

(19)



Octrooi Centrum
Nederland

(11) 1027434

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1027434

(22) Ingediend: 05.11.2004

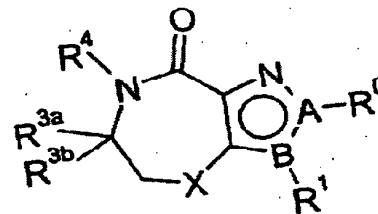
(51) Int.Cl.:

C07D498/04 (2006.01) C07D487/14 (2006.01)
A61K31/5517 (2006.01) A61K31/553 (2006.01)
A61P3/04 (2006.01)

(30) Voorrang:
07.11.2003 US 60/518280(41) Ingeschreven:
10.05.2005 I.E. 2005/07(47) Dagtekening:
27.11.2007(45) Uitgegeven:
01.02.2008 I.E. 2008/02(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,
Verenigde Staten van Amerika (US).(72) Uitvinder(s):
Philip Albert Carpino te Groton, Connecticut
(US).
Robert Lee Dow te Groton, Connecticut
(US).
David Andrew Griffith te Groton,
Connecticut (US).(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) Bicyclische pyrazolyl- en imidazolylverbindingen, en toepassingen daarvan.

(57) De uitvinding heeft betrekking op verbindingen met Formule (I), op farmaceutische preparaten die een verbinding met formule (I) bevatten, en op het gebruik van een verbinding met formule (I) bij de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een ziekte, aandoening of stoornis die wordt gemoduleerd door een cannabinoïdreceptorantagonist. Aangetoond is dat de verbindingen werken als cannabinoïdreceptorliganden en daarom bruikbaar zijn bij de behandeling van ziekten die zijn verbonden met het mediëren van de cannabinoïdreceptoren bij dieren.



(I)

NL C 1027434

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

5

**BICYCLISCHE PYRAZOLYL- EN IMIDAZOLYLVERBINDINGEN, EN TOE-
PASSINGEN DAARVAN**

GEBIED VAN DE UITVINDING

10 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op bicy-
clische pyrazolyl- en imidazolylverbindingen. Het is ge-
vonden dat de verbindingen cannabinoïdreceptor-liganden
zijn, in het bijzonder CB1-receptor-antagonisten, en zij
zijn daarom bruikbaar voor het behandelen van ziekten,
15 aandoeningen en/of stoornissen die worden gemoduleerd door
cannabinoïdreceptor-antagonisten.

ACHTERGROND

Zwaarlijvigheid is een belangrijke volksgezondheidsaange-
legenheid wegens haar toenemende prevalentie en geassocie-
eerde gezondheidsrisico's. Zwaarlijvigheid en overgewicht
20 worden gewoonlijk gedefinieerd aan de hand van lichaams-
massa-index ("body mass index", BMI), die is gecorreleerd
met totaal lichaamsvet en die het relatieve risico op
ziekte schat. BMI wordt berekend door middel van gewicht
25 in kilogram, gedeeld door hoogte in meter in het kwadraat
(kg/m²). Overgewicht wordt kenmerkend gedefinieerd als een
BMI van 25-29,9 kg/m², en zwaarlijvigheid wordt kenmerkend
gedefinieerd als een BMI van 30 kg/m². Zie bv. National
Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on
30 the Identification, Evaluation, and Treatment of Over-
weight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Wash-
ington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,
NIH-publicatienr. 98-4083 (1998).

De toename in zwaarlijvigheid is zorgwekkend wegens
35 de overmatige gezondheidsrisico's die zijn geassocieerd
met zwaarlijvigheid, waaronder coronaire hartziekte, be-
roertes, hypertensie, type 2-diabetes mellitus, dyslipide-

mie, slaapapneu, osteoarthritis, galblaasziekte, depressie, en bepaalde vormen van kanker (bv. endometriale, borst-, prostaat- en colon-). De negatieve gezondheidsconsequenties van zwaarlijvigheid maken haar de op één na
 5 voornaamste oorzaak van voorkombare dood in de Verenigde Staten en geven een aanmerkelijk economisch en psychosociaal effect op de samenleving. Zie McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, **270**, 2207-12 (1993).

10 Zwaarlijvigheid wordt nu erkend als een chronische ziekte die behandeling vereist om haar geassocieerde gezondheidsrisico's te verlagen. Alhoewel gewichtsverlies een belangrijk behandelingsresultaat is, is één van de
 15 hoofddoelen van zwaarlijvigheidsbeheersing het verbeteren van cardiovasculaire en metabolische waarden, waardoor zwaarlijvigheid-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit verminderen. Het is aangetoond dat 5-10% verlies van lichaamsgewicht in aanzienlijke mate metabolische waarden kan verbeteren, zoals bloedglucose, bloeddruk en lipide-
 20 concentraties. Daarom wordt het verondersteld dat een intentionele verlaging van 5-10% in lichaamsgewicht morbiditeit en mortaliteit kan verlagen.

Thans beschikbare geneesmiddelen op recept voor het beheersen van zwaarlijvigheid verlagen gewoonlijk gewicht
 25 door middel van het induceren van verzadiging of het verlagen van voedselvetabsorptie. Verzadiging wordt bereikt door middel van het toenemen van synaptische niveau's van norepinefrine, serotonine of beide. Stimulatie van serotoninereceptortypen 1B, 1D en 2C, en 1- en 2-adrenerge
 30 receptoren verlaagt bijvoorbeeld voedselopname door middel van het reguleren van verzadiging. Zie Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., **3**(suppl 4), 415s-7s (1995). Adrenerge agentia (bv, diëthylpropion, benzfetamine, fendimetrazine, mazindol en fentermine) werken door
 35 middel van het moduleren van centrale norepinefrine- en dopaminereceptoren door middel van de bevordering van ca-

techolamineafgifte. Oudere adrenerge geneesmiddelen voor gewichtsverlies (bv. amfetamine, methamfetamine en fenmetrazine), die zich in sterke mate bezig houden met dopaminewegen, worden niet langer aanbevolen wegens het risico op hun misbruik. Fenfluramine en dexfenfluramine, beide serotonerge agentia die worden gebruikt om eetlust te reguleren, zijn niet langer beschikbaar voor gebruik.

Recentelijker zijn CB1-cannabinoïdreceptor-antagonisten/-inverse agonisten geopperd als mogelijke eetlustonderdrukkende middelen. Zie bv. Arnone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol., **132**, 104-106 (1997); Colombo, G., et al., "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci., **63**, PL113-PL117 (1998); Simiand, J., et al., "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose," Behav. Pharmacol., **9**, 179-181 (1998) en Chaperon, F., et al., "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, **135**, 324-332 (1998). Voor een overzicht van cannabinoïd-CB1- en -CB2-receptor-modulatoren, zie Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs, **9**(7), 1553-1571 (2000).

Alhoewel onderzoeken aan de gang zijn, bestaat er nog altijd een behoefte aan een effectievere en veiligere therapeutische behandeling voor het verminderen of voorkómen van gewichtstoename.

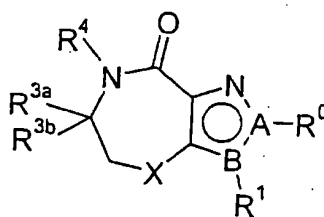
Naast zwaarlijvigheid bestaat er ook een behoefte, waaraan nog niet is tegemoetgekomen, aan behandeling van alcoholmisbruik. Alcoholisme treft ongeveer 10,9 miljoen mannen en 4,4 miljoen vrouwen in de Verenigde Staten. Ongeveer 100.000 doden per jaar zijn toegeschreven aan alcoholmisbruik of -afhankelijkheid. Gezondheidsrisico's die zijn geassocieerd met alcoholisme omvatten verslechterde

motorbeheersing en besluitneming, kanker, leverziekte, geboortedefecten, hartziekte, geneesmiddel/geneesmiddelinteracties; pancreatitis en intermenselijke problemen. Studies hebben gesuggereerd dat endogene cannabinoïd-tonus een kritieke rol speelt bij de beheersing van ethanolopname. Het is aangetoond dat de endogene CB1-receptor-antagonist SR-141716A vrijwillige ethanolopname bij ratten en muizen verhindert. Zie Arnone, M., et al., "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, **132**, 104-106 (1997). Voor een overzicht, zie Hungund, B.L en B.S. Basavarajappa, "Are Anandamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. **35**(2) 126-133, 2000.

Huidige behandelingen voor alcoholmisbruik of -afhankelijkheid lijden gewoonlijk onder niet-volgzaamheid of mogelijke hepatotoxiciteit; daarom is er een grote behoefte, waaraan nog niet is tegemoetgekomen, aan effectievere behandeling van alcoholmisbruik/-afhankelijkheid.

SAMENVATTING

De onderhavige uitvinding verschaft verbindingen met Formule (I):



(I)

waarbij

A stikstof is en B koolstof is, of A koolstof is en B stikstof is;

R^0 een aryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, of een heteroaryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, is;

5 R^1 aryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, heteroaryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, $-\text{CH}=\text{CH}-R^{1a}$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1a}$ is, waarbij R^{1a} waterstof of een chemische rest gekozen uit (C_1-C_8) alkyl, 3- tot 8-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring(en), 3- tot 6-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, aryl, heteroaryl
10 is, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten;

X O, S, SO, SO_2 , $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ of $-\text{C}(\text{R}^{2b})(\text{R}^{2c})-$ is, waarbij R^{2a} , R^{2b} en R^{2c} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_4) alkyl,
15 halogeen-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl of (C_1-C_5) acyl zijn; (bij voorkeur is R^{2a} waterstof, (C_1-C_4) alkyl of fluor-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl; en ten minste één van R^{2b} en R^{2c} is (C_1-C_4) alkyl of fluor-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl, of zowel R^{2b} als R^{2c} zijn waterstof);

20 R^{3a} en R^{3b} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_6) alkyl of halogeen-gesubstitueerd (C_1-C_6) alkyl zijn (bij voorkeur zijn R^{3a} en R^{3b} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_4) alkyl of fluor-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl),

of hetzij R^{3a} , hetzij R^{3b} , samen genomen met R^4 een volledig of gedeeltelijk verzadigde, 5- tot 6-ledige heterocyclische ring vormt, waarbij de heterocyclische ring eventueel een bijkomend heteroatoom bevat, gekozen uit zuurstof, stikstof of zwavel en eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten; en

30 R^4 een chemische rest is, gekozen uit de groep bestaande uit (C_1-C_8) alkyl, aryl, heteroaryl, aryl (C_1-C_4) alkyl, (een) 3- tot 8-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring(en), heteroaryl (C_1-C_3) alkyl, 5-6-ledig lacton, 5- tot 6-ledige lactam, en een 3- tot 8-
35 ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten,

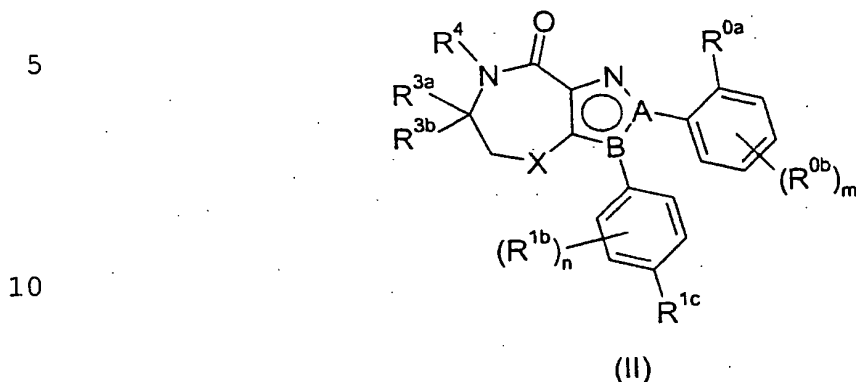
of R^4 , samengenomen met hetzij R^{3a} , hetzij R^{3b} , een volledig of gedeeltelijk verzadigde, 5- tot 6-ledige heterocyclische ring vormt, waarbij de heterocyclische ring eventueel een bijkomend heteroatoom bevat, gekozen uit
 5 zuurstof, stikstof of zwavel en eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een prodrug van de verbinding of het zout, of een solvaat of hydraat van de verbinding, het zout of de prodrug.

10 Bij voorkeur zijn R^0 en R^1 ieder onafhankelijk een gesubstitueerd fenyl. Met meer voorkeur zijn R^0 en R^1 ieder onafhankelijk een fenyl, gesubstitueerd met één tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen (bij voorkeur chloor of fluor), (C_1 -
 15 C_4)alkoxy, (C_1 - C_4)alkyl, halogeen-gesubstitueerd (C_1 - C_4)alkyl (bij voorkeur fluor-gesubstitueerd alkyl, met meer voorkeur trifluormethyl) en cyaan. Met de meeste voorkeur is R^0 2-chloorfenyl, 2-fluorfenyl, 2,4-dichloorfenyl, 2-fluor-4-chloorfenyl, 2-chloor-4-
 20 fluorfenyl, 2-methylfenyl of 2,4-difluorfenyl; en is R^1 4-chloorfenyl, 4-cyaanfenyl, 4-ethylfenyl, 4-isopropylfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-isopropoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl of 4-fluorfenyl.

Bij voorkeur is R^4 een chemische rest gekozen uit de
 25 groep bestaande uit (C_1 - C_8)alkyl, aryl(C_1 - C_4)alkyl, 3- tot 8-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring(en), en 3- tot 8-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten. of
 30 R^4 , samengenomen met hetzij R^{3a} , hetzij R^{3b} , vormt een volledig of gedeeltelijk verzadigde, 5- tot 6-ledige heterocyclische ring, waarbij die heterocyclische ring eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten. Met meer voorkeur is R^4 (C_1 - C_8)alkyl, halogeen-gesubstitueerd (C_1 -
 35 C_8)alkyl (bij voorkeur fluor-gesubstitueerd (C_1 - C_8)alkyl), cyclopentyl, cyclohexyl, piperidine-1-yl, pyrrolidine-1-yl of morfoline-1-yl.

In een voorkeursuitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding wordt een verbinding met Formule (II) verschaft:



waarbij

15 A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b} en R⁴ als boven gedefinieerd zijn (voorkeursgroepen worden ook boven gedefinieerd);

R^{0a}, R^{0b}, R^{1b} en R^{1c} ieder onafhankelijk halogeen, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halogeen-gesubstitueerd (C₁-C₄)alkyl of cyaan zijn (bij voorkeur is R^{0a} chloor, fluor of methyl; is R^{0b} chloor, fluor of waterstof (i.e. m is 0); is R^{1c} chloor, fluor, (C₁-C₄)alkyl, trifluormethyl, (C₁-C₄)alkoxy of cyaan; en is R^{1b} waterstof (i.e. n is 0));

n en m ieder onafhankelijk 0, 1 of 2 zijn;

25 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een prodrug van de verbinding of het zout, of een solvaat of hydraat van de verbinding, het zout of de prodrug.

Voorkeursverbindingen van de onderhavige uitvinding omvatten:

30 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triazaazuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triazaazuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorbutyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triazaazuleen-8-on;

35 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triazaazuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluor-

ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepi-
 ne-8-on; 1-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-5,6,7,7a,8,9-
 hexa-hydro-2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclopenta[f]azuleen-4-on;
 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluor-
 5 ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepi-
 ne-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-
 7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo-
 [4,3-e][1,4]diazepine-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloor-
 fenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetra-azaben-
 10 zo[f]azuleen-4-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-
 4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetra-
 hydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on; 2-(2-chloor-
 fenyl)-1-(4-chloorfenyl)-9-methyl-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-
 2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclopenta[f]azuleen-4-on; 3-(4-
 15 chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluor-
 ethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepi-
 ne-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-
 trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-
 azuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-oxo-7-
 20 (2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-
 triaza-azuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-
 4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-
 4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-
 chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-
 25 dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on; 2-(2-
 chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-
 6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on; 2-(2-
 chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-
 dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on; 3-(4-
 30 chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-
 trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-
 azuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-
 (2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-
 e][1,4]diazepine-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloor-
 35 fenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetra-
 hydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on; 3-(4-chloor-
 fenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-

trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]-
 diazepine-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-
 (2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-
 triaza-azuleen-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-
 5 4-oxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -
 thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-
 chloorfenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-
 tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on en 2-(2-
 10 chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-
 trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-
 azuleen-8-on; een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan,
 of een solvaat of hydraat van de verbinding, of het zout.

Sommige van de hierin beschreven verbindingen bevat-
 ten ten minste één chiraal centrum; dientengevolge zal de
 15 gemiddelde vakman erkennen dat alle stereo-isomeren (bv.
 enantiomeren en diastereo-isomeren) van de hierin geïllus-
 treerde en besproken verbindingen, binnen de omvang van de
 onderhavige uitvinding vallen. Bovendien vallen tautomere
 vormen van de verbindingen ook binnen de omvang van de on-
 20 derhavige uitvinding.

Het is aangetoond dat verbindingen van de onderhavige
 uitvinding bruikbare cannabinoïdreceptor-liganden zijn (in
 het bijzonder CB1-receptor-antagonisten). Dienovereenkom-
 stig is een ander aspect van de onderhavige uitvinding een
 25 farmaceutisch preparaat dat (1) een verbinding van de on-
 derhavige uitvinding en (2) een farmaceutisch aanvaard-
 ba(a)r(e) excipiënt, verdunningsmiddel of drager bevat.
 Bij voorkeur bevat het preparaat een therapeutisch effec-
 tieve hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige
 30 uitvinding. Het preparaat kan ook ten minste één bijkomend
 farmaceutisch agens bevatten (hierin beschreven). Voor-
 keursagentia omvatten gedeeltelijke agonisten van nicoti-
 nereceptor, opioïd-antagonisten (bv. naltrexon en nalme-
 feen), dopaminerge agentia (bv. apomorfine), middelen voor
 35 aandachtstekortstoornis (ADD, waaronder aandachtstekort-
 stoornis met hyperactiviteit (ADHD)) (bv. RitalinTM, Strat-

tera™, Concerta™ en Adderall™) en middelen tegen zwaarlijvigheid (hierin beneden beschreven).

In nog een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding wordt voorzien in een werkwijze voor het behan-
 5 delen van een ziekte, aandoening of stoornis die wordt gemoduleerd door een cannabinoïdreceptor (bij voorkeur een CB1-receptor)-antagonist bij dieren, die de stap van het aan een dier, dat dergelijke behandeling nodig heeft, toedienen van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van
 10 een verbinding van de onderhavige uitvinding (of een farmaceutisch preparaat daarvan), omvat.

Ziekten, aandoeningen en/of stoornissen die worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor-antagonisten omvatten eetstoornissen (bv. eetbui-stoornis, anorexia en boulimia), gewichtsverlies of -beheersing (bv. afname in calorie- of voedselopname, en/of eetlustonderdrukking), zwaarlijvigheid, depressie, atypische depressie, bipolaire stoornissen, psychosen, schizofrenie, gedragsverslavingen, onderdrukking van beloningsgerelateerde gedragingen (bv.
 15 geconditioneerde plaatsvermijding, zoals onderdrukking van cocaïne- en morfine-geïnduceerde, geconditioneerde plaatsvoorkeur), drugs/alcoholmisbruik, verslavende stoornissen, impulsiviteit, alcoholisme (bv. alcoholmisbruik, -verslaving en/of -afhankelijkheid, inclusief behandeling voor
 20 abstinentie, vermindering van hunkering en recidivepreventie van alcoholopname), tabaksmisbruik (bv. verslaving aan, beëindiging van en/of afhankelijkheid van roken, inclusief behandeling voor vermindering van hunkering en recidivepreventie van het roken van tabak), dementie (waar-
 25 onder geheugenverlies, ziekte van Alzheimer, dementie van veroudering, vasculaire dementie, milde cognitieve verslechtering, leeftijdsgelateerde cognitieve achteruitgang en milde neurocognitieve stoornis), seksuele dysfunctie bij mannen (bv. erectiel probleem), attaque-
 30 stoornissen, epilepsie, ontsteking, gastro-intestinale stoornissen (bv. dysfunctie van gastro-intestinale motiliteit of intestinale voortstuwing), aandachtstekortstoornis

(ADD/ADHD), ziekte van Parkinson en type II-diabetes. In een voorkeursuitvoeringsvorm wordt de werkwijze gebruikt bij de behandeling van gewichtsverlies, zwaarlijvigheid, boulimia, ADD/ADHD, dementie, alcoholisme en/of tabaksmis-
 5 bruik.

Verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen in combinatie met andere farmaceutische agentia worden toege- diend. Farmaceutische agentia die de voorkeur hebben, om- vatten gedeeltelijke agonisten van nicotinereceptor, opio-
 10 id-antagonisten (bv. naltrexon (waaronder naltrexon- depot), antabuse en nalmefeen), dopaminerge agentia (bv. apomorfine), ADD/ADHD-agentia (bv. methylfenidaat- hydrochloride (bv. RitalinTM en ConcertaTM), atomoxetine (bv. StratteraTM) en amfetaminen (bv. AdderallTM)) en anti-
 15 zwaarlijvigheidsagentia, zoals apo-B/MTP-remmers, 11 β - hydroxysteroiddehydrogenase-1 (11 β -HSD-type 1)-remmers, peptide YY₃₋₃₆ of analoga daarvan, MCR-4-agonisten, CCK-A- agonisten, monoamineheropnameremmers, sympathicomimetische agentia, β_3 -adrenerge receptor-agonisten, dopaminereceptor-
 20 agonisten, melanocyststimulerend-hormoon-receptor-analoga, 5-HT_{2c}-receptor-agonisten, melanineconcentrerend-hormoon- receptor-antagonisten, leptine, leptine-analoga, leptine- receptor-agonisten, galaninereceptor-antagonisten, lipa- seremmers, bombesinereceptor-agonisten, neuropeptide-Y-
 25 receptor-antagonisten, thyromimetische agentia, dehydro- epiandrosteron of analoga daarvan, glucocorticoïdreceptor- antagonist, orexinereceptor-antagonisten, glucagon- achtig-peptide-1-receptor-agonisten, ciliaire neurotrofe factoren, humaan agouti-gerelateerd-eiwit-antagonisten,
 30 ghrelinereceptor-antagonisten, histamine-3-receptor- antagonist of inverse agonisten, en neuromedine-U- receptor-agonisten, en dergelijke.

De combinatietherapie kan worden toegediend als (a) een enkelvoudig farmaceutisch preparaat, dat een verbin-
 35 ding van de onderhavige uitvinding, ten minste één bijko- mend farmaceutisch agens, dat boven is beschreven, en een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) excipiënt, verdunningsmid-

del of drager bevat; of (b) twee afzonderlijke farmaceutische preparaten, die (i) een eerste preparaat, bevattende een verbinding van de onderhavige uitvinding en een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) excipiënt, verdunningsmiddel of drager, en (ii) een tweede preparaat, bevattende ten minste één bijkomend farmaceutisch agens, dat boven is beschreven, en een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) excipient, verdunningsmiddel of drager, bevatten. De farmaceutische preparaten kunnen gelijktijdig of opeenvolgend, en in een willekeurige volgorde worden toegediend.

In nog een ander aspect van de onderhavige uitvinding wordt een farmaceutische kit verschaft voor gebruik door een consument om bij een dier ziekten, aandoeningen en/of stoornissen te behandelen die worden gemoduleerd door cannabinoidreceptor-antagonisten. De kit bevat a) een geschikte doseringsvorm die een verbinding van de onderhavige uitvinding bevat; en b) instructies die een werkwijze beschrijven voor het gebruiken van de doseringsvorm om ziekten te behandelen die zijn verbonden met de modulering van de cannabinoïdreceptor (bij voorkeur de CB1-receptor).

In nog een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding bevindt zich een farmaceutische kit, bevattende: a) een eerste doseringsvorm, die (i) een verbinding van de onderhavige uitvinding en (ii) een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) drager, excipiënt of verdunningsmiddel bevat; b) een tweede doseringsvorm, die (i) een bijkomend farmaceutisch agens, dat boven is beschreven, en (ii) een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) drager, excipiënt of verdunningsmiddel bevat; en c) een houder.

30

Definities

Zoals hierin gebruikt, verwijst de term "alkyl" naar een koolwaterstofgroep met de algemene formule C_nH_{2n+1} . De alkaangroep kan recht of vertakt zijn. De term "(C₁-C₆)alkyl" verwijst bijvoorbeeld naar een monovalente, rechte of vertakte alifatische groep die 1 tot 6 koolstofatomen bevat (bv. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-

butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl en dergelijke). Evenzo hebben het alkylgedeelte (i.e. alkylrest) van een alkoxy-, acyl- (bv. alkanoyl-), alkylamino-, dialkylamino- en alkylthiogroep dezelfde definitie als boven. Wanneer wordt aangegeven dat de alkaangroep of alkylrest "eventueel gesubstitueerd" is, dan kan deze niet-gesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met één of meer substituenten (gewoonlijk één tot drie substituenten, behalve in het geval van halogeensubstituenten zoals perchloor of perfluoralkylen), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden zijn vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd". "Halogeen-gesubstitueerd alkyl" verwijst naar een alkylgroep die is gesubstitueerd met één of meer halogeenatomen (bv. "fluor-gesubstitueerd alkyl" verwijst naar fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1-fluorethyl, 2-fluorethyl, 1,1-difluorethyl, 1,2-difluorethyl, 2,2-difluorethyl, 1,1,1-trifluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 1,1,2-trifluorethyl, 1,2,2-trifluorethyl, 1,2,2,2-tetrafluorethyl, 1,1,2,2-tetrafluorethyl, 1,1,1,2-tetrafluorethyl, 1,1,2,2,2-pentafluorethyl, 1,1,1,2,2-pentafluorethyl, perfluorethyl etc.). Halogeen-gesubstitueerde alkylen die de voorkeur hebben, zijn de chloor- en fluor-gesubstitueerde alkylen, met meer voorkeur fluor-gesubstitueerde alkylen. Wanneer gesubstitueerd, zijn de alkaanradicalen of alkyldelen bij voorkeur fluorsubstituenten (zoals boven beschreven), of 1 of 2 substituenten, onafhankelijk gekozen uit (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, chloor, cyaan, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₄)alkylamino, aminocarboxylaate (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, of keto (oxo), en met meer voorkeur 1 tot 3 fluorgroepen, of 1 substituent, gekozen uit (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-ledige-heteroaryl, 3- tot 6-

ledige heteroring, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkylamino of di-(C₁-C₂)alkylamino.

De termen "gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring" (ook "gedeeltelijk of volledig verzadigde cycloalkyl" genoemd) verwijst naar niet-aromatische ringen die ofwel gedeeltelijk, ofwel volledig gehydrogeneerd zijn en die kunnen vóórkomen als een enkelvoudige ring, bicyclische ring of een spiraalvormige ring. Tenzij anders gespecificeerd, is de carbocyclische ring gewoonlijk een 3- tot 8-ledige ring. Gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ringen (of cycloalkyl) omvatten bijvoorbeeld groepen zoals cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadiënyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadiënyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, en dergelijke. Wanneer het wordt aangegeven dat de gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde cycloalkylgroep "eventueel gesubstitueerd" is, dan kan deze niet-gesubstitueerd zijn, of gesubstitueerd met één of meer substituenten (kenmerkend, één tot drie substituenten), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden in de definitie voor "gesubstitueerd" zijn vermeld. Een gesubstitueerde carbocyclische ring omvat ook groepen waarbij de carbocyclische ring is gecondenseerd met een fenyling (bv. indanyl). De carbocyclische groep kan door middel van één van de koolstofatomen binnen in het carbocyclische ring-systeem zijn verbonden met de chemische entiteit of de chemische rest. Wanneer gesubstitueerd, is de carbocyclische groep bij voorkeur gesubstitueerd met 1 of 2 substituenten, onafhankelijk gekozen uit (C₁-C₃)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, chloor, fluor, cyaan, hydroxy, (C₁-C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₄)alkylamino, aminocarboxylaat (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₃)alkylamino, of keto (oxo), en met meer voorkeur 1 of 2 substituenten die onafhankelijk zijn gekozen uit (C₁-C₂)alkyl, 3- tot 6-ledige

heteroring, fluor, (C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkylamino of di-(C₁-C₂)alkylamino. Evenzo heeft welk cycloalkylgedeelte van een groep dan ook (bv. cycloalkylalkyl, cycloalkylamino etc.) dezelfde definitie als boven.

- 5 De term "gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische ring" (ook "gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heteroring" genoemd) verwijst naar niet-aromatische ringen die ofwel gedeeltelijk, ofwel volledig gehydrogeneerd zijn en die kunnen vóórkomen als een
- 10 enkelvoudige ring, bicyclische ring of een spiraalvormige ring. Tenzij anders gespecificeerd, is de heterocyclische ring gewoonlijk een 3- tot 6-ledige ring, bevattende 1 tot 3 heteroatomen (bij voorkeur 1 of 2 heteroatomen), onafhankelijk gekozen uit zwavel, zuurstof en/of stikstof. Ge-
- 15 deeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische ringen omvatten groepen zoals epoxy, aziridiny, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridiny, pyrrolidiny, N-methylpyrrolidiny, imidazolidiny, imidazolidiny, piperidiny, piperaziny, pyrazolidiny, 2H-pyranyl,
- 20 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxaziny, morfolino, thiomorfolino, tetrahydrothiënyl, tetrahydrothiënyl-1,1-dioxide, en dergelijke. Wanneer het wordt aangegeven dat de gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heteroringgroep "eventueel gesubstitueerd" is, dan kan deze niet-
- 25 gesubstitueerd zijn, of gesubstitueerd met één of meer substituenten (kenmerkend, één tot drie substituenten), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden in de definitie voor "gesubstitueerd" zijn vermeld. Een gesubstitueerde heterocyclische ring omvat groe-
- 30 pen waarbij de heterocyclische ring is gecondenseerd met een aryl- of heteroarylring (bv. 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydro-indolyl, 2,3-dihydrobenzothiofenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl etc.). Wanneer gesubstitueerd, is de heteroringgroep bij voorkeur gesubstitueerd met 1 of 2
- 35 substituenten, onafhankelijk gekozen uit (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₂-C₄)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, chloor, fluor, cyaan, hydroxy, (C₁-

C₃)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₃)alkylamino, aminocarboxylaet (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), of keto (oxo), en met meer voorkeur met 1 of 2 substituenten die onafhankelijk zijn gekozen uit (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₆)aryl, 6-ledige-heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, of fluor. De heterocyclische groep kan met de chemische entiteit of de chemische rest zijn verbonden door middel van één van de ringatomen binnen in het heterocyclische ring-systeem. Evenzo heeft welk heteroringgedeelte van een groep dan ook (bv. heteroring-gesubstitueerd alkyl, heteroring-carbonyl etc.) dezelfde definitie als boven.

De term "aryl" of "aromatische carbocyclische ring" verwijst naar aromatische delen met een enkelvoudig (bv. fenyl) of een gecondenseerd ringsysteem (bv. naftaleen, antraceen, fenantreen etc.). Een kenmerkende arylgroep is (een) 6- tot 10-ledige, aromatische carbocyclische ring(en). Wanneer het wordt aangegeven dat de arylgroepen "eventueel gesubstitueerd" zijn, dan kunnen zij niet-gesubstitueerd zijn, of gesubstitueerd met één of meer substituenten (bij voorkeur niet meer dan drie substituenten), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden in de definitie voor "gesubstitueerd" zijn vermeld. Gesubstitueerde arylgroepen omvatten een keten van aromatische delen (bv. bifenyl, terfenyl, fenylnaftalyl etc.). Wanneer gesubstitueerd, zijn de aromatische delen bij voorkeur gesubstitueerd met 1 of 2 substituenten, onafhankelijk gekozen uit (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, broom, chloor, fluor, jood, cyaan, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₃)alkylamino, of aminocarboxylaet (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), en met meer voorkeur 1 of 2 substituenten die onafhankelijk zijn gekozen uit (C₁-C₄)alkyl, chloor, fluor, cyaan, hydroxy of (C₁-C₄)alkoxy. De arylgroep kan met de chemische entiteit of de chemische rest zijn verbonden door middel van één van de koolstofatomen binnen in het aromatische ring-

systeem. Evenzo heeft het arylgedeelte (i.e. de aromatische rest) van een aroyl of aroyloxy (i.e. (aryl)-C(O)-O-) dezelfde definitie als boven.

De term "heteroaryl" of "heteroaromatische ring" verwijst naar aromatische delen die ten minste één heteroatoom bevatten (bv. zuurstof, zwavel, stikstof of combinaties daarvan) binnen in een 5- tot 10-ledig, aromatisch ringsysteem (bv. pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thiënyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, chinolinyl, isochinolinyl, benzothiofenyl, benzoxazolyl etc.). De heteroaromatische rest kan bestaan uit een enkelvoudig of gecondenseerd ringsysteem. Een kenmerkende enkelvoudige heteroarylring is een 5- tot 6-ledige ring die één tot drie heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit zuurstof, zwavel en stikstof, en een kenmerkend gecondenseerd heteroarylringsysteem is een 9- tot 10-ledig ringsysteem dat één tot vier heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit zuurstof, zwavel en stikstof. Wanneer het wordt aangegeven dat de heteroarylgroepen "eventueel gesubstitueerd" zijn, dan kunnen zij niet-gesubstitueerd zijn, of gesubstitueerd met één of meer substituenten (bij voorkeur niet meer dan drie substituenten), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden in de definitie voor "gesubstitueerd" zijn vermeld. Wanneer gesubstitueerd, zijn de heteroaromatische delen bij voorkeur gesubstitueerd met 1 of 2 substituenten, onafhankelijk gekozen uit (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₃)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, broom, chloor, fluor, jood, cyaan, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, aryloxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₃)alkylamino, of aminocarboxylaat (i.e. (C₁-C₃)alkyl-O-C(O)-NH-), en met meer voorkeur 1 of 2 substituenten die onafhankelijk zijn gekozen uit (C₁-C₄)alkyl, chloor, fluor, cyaan, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylamino of di-(C₁-C₂)alkylamino. De heteroarylgroep kan met de chemische entiteit of de chemische rest zijn verbonden door middel van

één van de atomen binnen in het aromatische ring-systeem (bv. imidazool-1-yl, imidazool-2-yl, imidazool-4-yl, imidazool-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl of pyrid-6-yl). Evenzo heeft het heteroarylgedeelte
 5 (i.e. de heteroaromatische rest) van een heteroaroyl of heteroaroyloxy (i.e. (heteroaryl)-C(O)-O-) dezelfde definitie als boven.

De term "acyl" verwijst naar waterstof, alkyl, gedeeltelijk verzadigd of volledig verzadigd cycloalkyl, gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heteroring,
 10 aryl, en heteroaryl-gesubstitueerde carbonylgroepen. Acyl omvat bijvoorbeeld groepen zoals (C₁-C₆)alkanoyl (bv. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl etc.), (C₃-C₆)cycloalkylcarbonyl (bv. cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl etc.), heterocyclisch carbonyl (bv. pyrrolidiny carbonyl, pyrrolid-2-on-5-carbonyl, piperidiny carbonyl, piperaziny carbonyl, tetrahydrofurany carbonyl etc.), aroyl (bv. benzoyl) en heteroaroyl (bv. thiofenyl-
 15 2-carbonyl, thiofenyl-3-carbonyl, furanyl-2-carbonyl, furanyl-3-carbonyl, 1H-pyrroyl-2-carbonyl, 1H-pyrroyl-3-carbonyl, benzo[b]thiofenyl-2-carbonyl etc.). Bovendien kan het alkyl-, cycloalkyl-, heteroring-, aryl- en heteroarylgedeelte van de acylgroep één van de groepen zijn die
 20 zijn beschreven in de bovengenoemde respectieve definities. Wanneer het wordt aangegeven dat de acylgroep "eventueel gesubstitueerd" is, dan kan deze niet-gesubstitueerd zijn, of eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten (kenmerkend, één tot drie substituenten), onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten die beneden
 30 in de definitie voor "gesubstitueerd" zijn vermeld, of het alkyl-, cycloalkyl-, heteroring-, aryl- en heteroarylgedeelte van de acylgroep kan zijn gesubstitueerd zoals boven beschreven in respectievelijk de voorkeurslijst, en
 35 lijst met meer voorkeur van substituenten.

De term "gesubstitueerd" stelt zich met name één of meer substituties voor die in de techniek gebruikelijk

zijn, of neemt deze in overweging. Het wordt echter door de gemiddelde vakman gewoonlijk begrepen dat de substituenten dienen te worden gekozen opdat zij niet op ongunstige wijze de farmacologische kenmerken van de verbinding beïnvloeden of op ongunstige wijze het gebruik van het geneesmiddel verstoren. Geschikte substituenten voor welke van de boven gedefinieerde groepen dan ook omvatten (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heteroring, halogeen (bv. chloor, broom, jood en fluor), cyaan, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C₁-C₆)alkylthio, arylthio, amino, mono- of di-(C₁-C₆)alkylamino, quaternaire ammoniumzouten, amino(C₁-C₆)alkoxy, aminocarboxylaet (i.e. (C₁-C₆)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C₂-C₆)alkylamino, amino(C₁-C₆)alkylthio, cyaanamino, nitro, (C₁-C₆)carbonyl, keto (oxo), acyl, (C₁-C₆)alkyl-CO₂-, glycolyl, glycy, hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C₁-C₆)alkyl-C(O)-, thio(C₁-C₆)alkyl-CO₂- en combinaties daarvan. In het geval van gesubstitueerde combinaties, zoals "gesubstitueerd aryl(C₁-C₆)alkyl", kan ofwel de aryl-, ofwel de alkylgroep zijn gesubstitueerd, of kunnen zowel de aryl- als de alkylgroepen zijn gesubstitueerd met één of meer substituenten (kenmerkend, één tot drie substituenten, behalve in het geval van perhalogeensubstituties). Een aryl- of heteroaryl-gesubstitueerde, carbocyclische of heterocyclische groep kan een gecondenseerde ring zijn (bv. indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydro-indolyl etc.).

De term "solvaat" verwijst naar een moleculair complex van een verbinding, die wordt vertegenwoordigd door Formule (I) of (II) (inclusief prodrugs en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan), met één of meer oplosmiddelmoleculen. Dergelijke oplosmiddelmoleculen zijn die welke gewoonlijk worden gebruikt in de farmaceutische techniek, waarvan bekend is dat zij onschadelijk voor de ontvanger zijn, bv. water, ethanol en dergelijke. De term "hydraat"

verwijst naar het complex waarin het oplosmiddelmolecuul water is.

De term "beschermende groep" of "Pg" verwijst naar een substituent die gewoonlijk wordt gebruikt om een specifieke functionaliteit te blokkeren of beschermen, terwijl andere functionele groepen op de verbinding reageren. Een "amino-beschermende groep" is bijvoorbeeld een substituent die is verbonden met een aminogroep, die de amino-functionaliteit in de verbinding blokkeert of beschermt. Geschikte amino-beschermende groepen omvatten acetyl, trifluoracetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) en 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Evenzo verwijst een "hydroxy-beschermende groep" naar een substituent van een hydroxygroep die de hydroxyfunctionaliteit blokkeert of beschermt. Geschikte beschermende groepen omvatten acetyl en silyl. Een "carboxy-beschermende groep" verwijst naar een substituent van de carboxygroep die de carboxyfunctionaliteit blokkeert of beschermt. Gebruikelijke carboxy-beschermende groepen omvatten $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cyaanethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, 2-(p-tolueensulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)ethyl, 2-(difenylfosfino)-ethyl, nitro-ethyl en dergelijke. Voor een algemene beschrijving van beschermende groepen en hun gebruik, zie T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

De frase "therapeutisch effectieve hoeveelheid" betekent een hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding die (i) de specifieke ziekte, aandoening of stoornis behandelt of voorkomt, (ii) één of meer symptomen van de specifieke ziekte, aandoening of stoornis verzwakt, verbetert of uitbant, of (iii) het begin van één of meer symptomen van de specifieke ziekte, aandoening of stoornis die hierin zijn beschreven, voorkomt of vertraagt.

De term "dier" verwijst naar mensen (mannelijk of vrouwelijk), gezelschapsdieren (bv. honden, katten en paarden), dieren voor voedselbron, dierentuindieren, zee-

dieren, vogels en andere vergelijkbare diersoorten. "Eetbare dieren" verwijst naar dieren voor voedselbron, zoals koeien, varkens, schapen en gevogelte.

De frase "farmaceutisch aanvaardbaar" geeft aan dat de stof of het preparaat chemisch en/of toxicologisch compatibel moet zijn met de andere ingrediënten die een preparaat vormen, en/of het zoogdier dat daarmee wordt behandeld.

De termen "het behandelen", "behandelen" of "behandeling" behelzen zowel preventieve, i.e. profylactische, als palliatieve behandeling.

De termen "gemoduleerd door een cannabinoïdreceptor" of "modulering van een cannabinoïdreceptor" verwijst naar de activatie of deactivatie van een cannabinoïdreceptor. Een ligand kan bijvoorbeeld werken als een agonist, gedeeltelijke agonist, inverse agonist, antagonist of gedeeltelijke antagonist.

De term "antagonist" omvat zowel volledige antagonistten en gedeeltelijke antagonistten, als inverse agonisten.

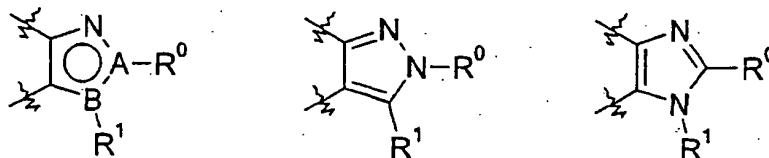
De term "CB-1-receptor" verwijst naar de G-eiwitgekoppelde type 1-cannabinoïdreceptor.

De term "verbindingen van de onderhavige uitvinding" (tenzij met name anders geïdentificeerd) verwijst zowel naar verbindingen met Formules (I), (II), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (I-I), (I-J), (I-K), (I-L), (I-M), (I-N), (I-O), (I-P) en (I-Q), prodrugs daarvan, farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen, en/of prodrugs, en hydraten of solvaten van de verbindingen, zouten, en/of prodrugs, als naar alle stereo-isomeren (waaronder diastereo-isomeren en enantiomeren), tautomeren en isotopisch gemerkte verbindingen. Alle amorfe en kristallijnen vormen van de verbindingen zijn eveneens inbegrepen.

Zoals hierin gebruikt, duiden structuren die zijn getekend met cirkels binnen in een ring aromaticiteit aan. De volgende chemische rest duidt bijvoorbeeld een pyrazoolring aan wanneer A stikstof is en B koolstof is; en de

chemische rest duidt een imidazool aan wanneer A koolstof is en B stikstof is.

5



10

GEDETAILEERDE BESCHRIJVING

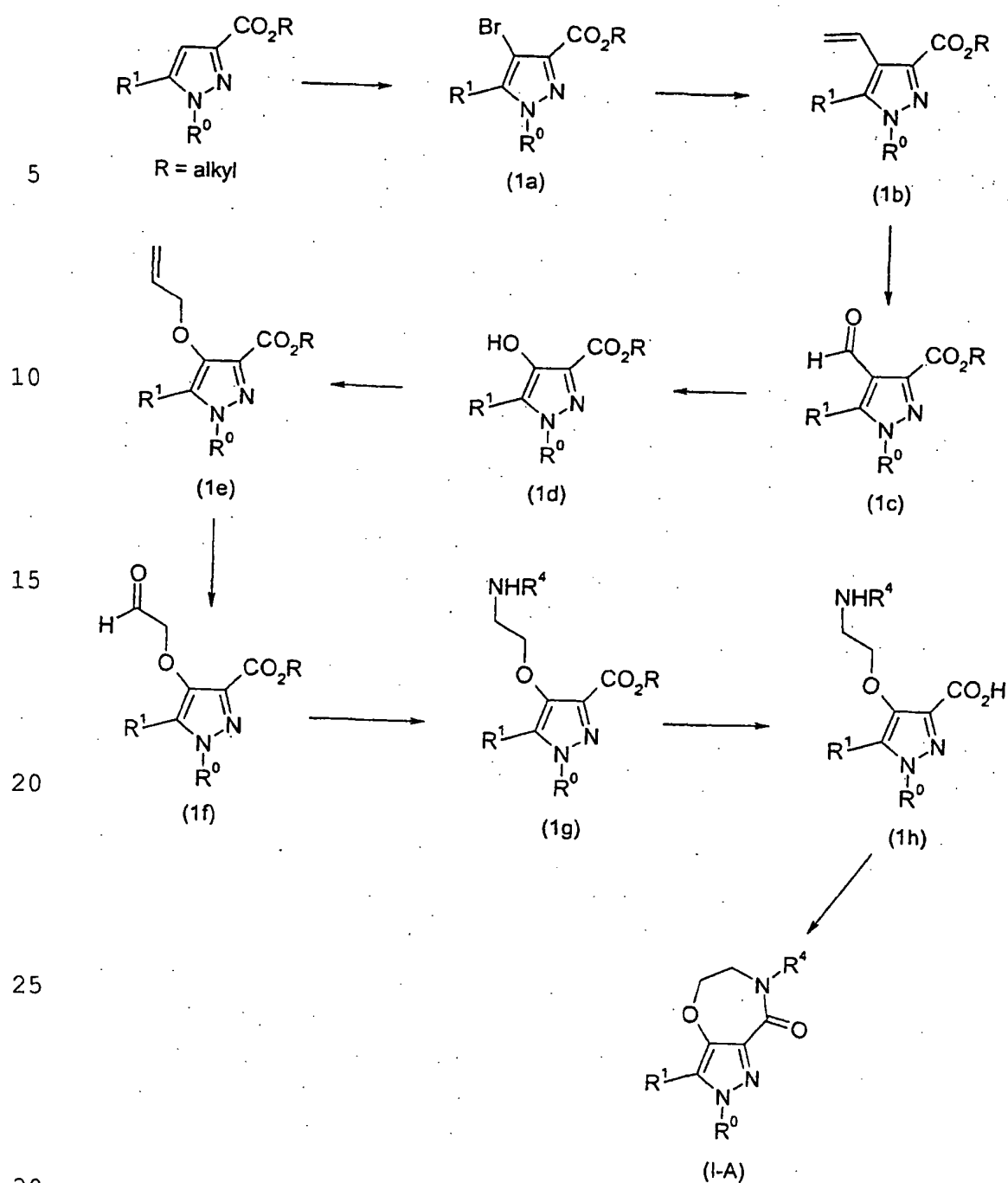
Verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden gesynthetiseerd met behulp van synthetische routes die processen omvatten die analoog zijn met die welke in de chemische technieken algemeen bekend zijn, in het bijzonder in het licht van de hierin bevatte beschrijving. De uitgangsmaterialen zijn gewoonlijk verkrijgbaar bij commerciële bronnen zoals Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) of worden gemakkelijk bereid met gebruikmaking van werkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn (bv. bereid met behulp van werkwijzen die in het algemeen worden beschreven in Louis F. Fieser en Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) of Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlijn, inclusief supplementen (ook verkrijgbaar via de on line database van Beilstein)).

Voor illustratieve doeleinden verschaffen de beneden afgebeelde reactieschema's zowel mogelijke routes voor het synthetiseren van de verbindingen van de onderhavige uitvinding, als sleuteltussenproducten. Voor een gedetailleerdere beschrijving van de individuele reactiestappen, zie de benedengenoemde Voorbeeldensectie. De gemiddelde vakman zal erkennen dat andere synthetische routes kunnen worden gebruikt om de inventieve verbindingen te synthetiseren. Alhoewel specifieke uitgangsmaterialen en reagentia in de schema's worden afgebeeld en beneden worden besproken, kunnen andere uitgangsmaterialen en reagentia gemak-

kelijk worden gesubstitueerd om een verscheidenheid aan derivaten en/of reactieomstandigheden te verschaffen. Bovendien kunnen vele van de verbindingen die worden bereid met behulp van de beneden beschreven werkwijzen, verder
5 worden gemodificeerd in het licht van deze beschrijving, met gebruikmaking van conventionele chemie die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend is.

Bij de bereiding van verbindingen van de onderhavige uitvinding kan bescherming van afgelegen functionaliteit
10 (bv. primair of secundair amine) van tussenproducten noodzakelijk zijn. De noodzaak voor dergelijke bescherming zal, afhankelijk van de aard van de afgelegen functionaliteit en de omstandigheden van de bereidingswerkwijzen, variëren. Geschikte amino-beschermende groepen (NH-Pg) om-
15 vatten acetyl, trifluoracetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) en 9-fluorenylmethyleenoxycarbonyl (Fmoc). De noodzaak voor dergelijke bescherming wordt door de gemiddelde vakman gemakkelijk bepaald. Voor een algemene beschrijving van beschermende groepen en hun gebruik,
20 zie T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Schema I schetst de algemene werkwijzen die men zou kunnen gebruiken om verbindingen van de onderhavige uitvinding te verschaffen waarbij A stikstof is, B koolstof
25 is en X O is (i.e. verbinding met Formule (I-A)).



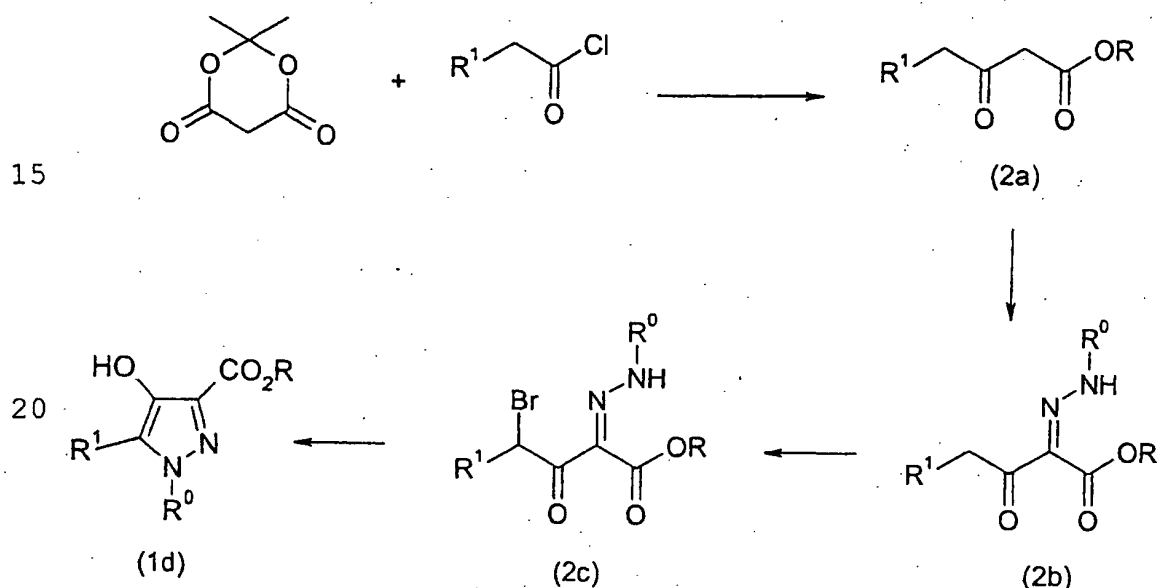
Schema I

De uitgangspyrazoolester kan worden bereid met behulp van werkwijzen die zijn beschreven in Amerikaans octrooi 5,624,941, en wordt hier bij referentie opgenomen. Het broomtussenproduct (1a) kan worden bereid met gebruikma-
 35 king van conventionele bromeringswerkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. De pyrazoolester

kan bijvoorbeeld met broom worden behandeld in een protisch oplosmiddel (bv. azijnzuur) bij een temperatuur van ongeveer 10°C tot ongeveer -10°C. Een vinylgroep kan vervolgens worden ingebracht door middel van het behandelen van het broomtussenproduct (1a) met tributylvinyltin en tetrakistrifenylfosfinepalladium in een polair oplosmiddel (bv. dimethylformamide (DMF)) bij een verhoogde temperatuur. De vinylgroep kan vervolgens oxidatief worden gesplitst tot het corresponderende aldehyde. Het vinyltussenproduct (1b) kan bijvoorbeeld worden behandeld met osmiumtetroxide in de aanwezigheid van N-methylmorpholine-N-oxide in een waterig oplosmiddel (bv. dioxan en water) bij ongeveer kamertemperatuur, gevolgd door behandeling met natriumperjodaat. De aldehydegroep kan vervolgens worden omgezet tot een hydroxygroep door middel van het behandelen van aldehydetussenproduct (1c) met een percarbonzuur (bv. *m*-chloorperbenzoëzuur) in een aprotisch oplosmiddel (bv. dichloormethaan), gevolgd door behandeling met een sterke base (bv. triëthylamine) in een protisch oplosmiddel (bv. methanol). Een geschikte allylgroep kan worden gecondenseerd met de hydroxygroep, waardoor het gewenste allylethertussenproduct (1e) wordt gevormd met gebruikmaking van conventionele middelen. Hydroxytussenproduct (1d) kan bijvoorbeeld worden behandeld met een sterke base (bv. natriumhydride), gevolgd door de toevoeging van het gewenste allylbromide in een polair oplosmiddel (bv. dimethylsulfoxide (DMSO)). De overhangende olefinegroep kan oxidatief worden gesplitst tot het corresponderende aldehyde daarvan, met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke boven zijn beschreven voor de omzetting van vinyltussenproduct (1b) tot het corresponderende aldehydetussenproduct (1c) daarvan. De gewenste aminogroep ($-NHR^4$) kan worden ingebracht door middel van het behandelen van aldehydetussenproduct (1e) met het gewenste amine (R^4NH_2) in de aanwezigheid van natriumtriaceoxyboorhydride ($NaBH(OAc)_3$) in een protisch oplosmiddel (bv. azijnzuur en 1,2-dichloorethaan). De carboxy-beschermdende groep kan

worden verwijderd door middel van het behandelen van de ester met een sterke base (bv. een alkalimetaalhydroxide, zoals kaliumhydroxide) in een protisch oplosmiddel (bv. ethanol). Het aminotussenproduct (1h) kan vervolgens worden gecycliseerd tot het eindproduct (I-A) door middel van behandeling met cyclisch 1-propaanfosforzuuranhydride, in de aanwezigheid van een base (bv. triëthylamine), in een aprotisch oplosmiddel (1,2-dichloorethaan).

Schema 2 beneden illustreert een alternatieve synthese van tussenproduct (1d).



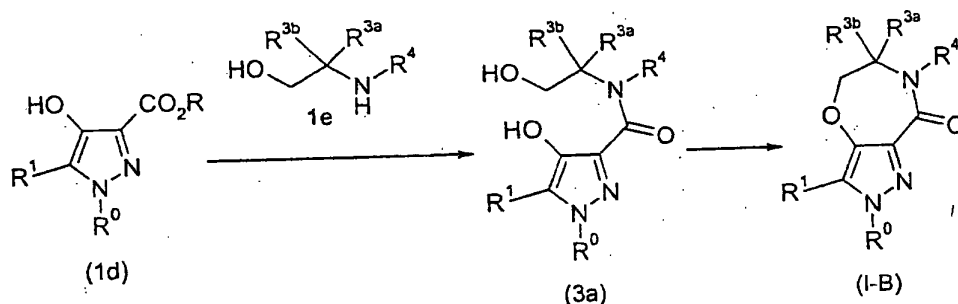
25

Schema II

Het keto-estertussenproduct (2a) kan worden bereid door middel van het condenseren van het gewenste zuurchloride met 2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion in de aanwezigheid van een base (bv. pyridine) in een aprotisch oplosmiddel (bv. methyleenchloride), gevolgd door het verhitten bij een verhoogde temperatuur in een protisch oplosmiddel (bv. ethanol). Het hydrazonotussenproduct (2b) kan vervolgens worden bereid door middel van het behandelen van de keto-ester (2a) met het gewenste amine in de aanwezigheid van natriumnitraat in een zuur medium (bv. waterig azijnzuur). De broomgroep kan vervolgens worden ingebracht met

gebruikmaking van standaardbromeringswerkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. Tussenproduct (2b) kan bijvoorbeeld worden behandeld met koper (II)-bromide in een aprotisch oplosmiddel (bv. ethylacetaat en chloroform) bij een verhoogde temperatuur. Cyclisatie van het broomtussenproduct (2c) kan vervolgens worden bewerkstelligd door middel van het verhitten in een polair oplosmiddel (bv. methanol) in de aanwezigheid van natriumacetaat (of triëthylamine).

Schema III schetst een alternatieve werkwijze voor het synthetiseren van verbindingen van de onderhavige uitvinding waarbij A stikstof is, B koolstof is en X O is (i.e. verbinding met Formule (I-B)), beginnend met tussenproduct (1d).

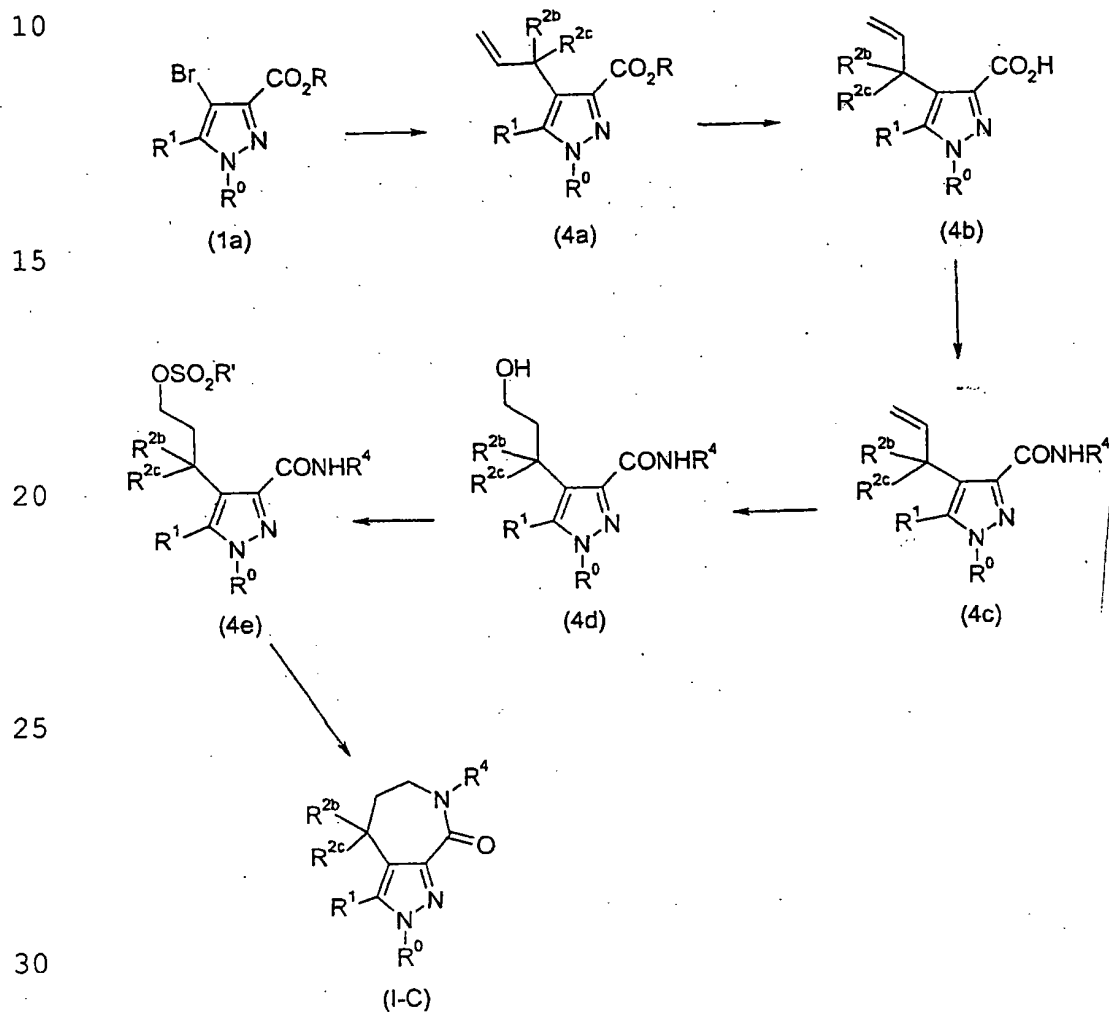


Schema III

Het amidetussenproduct (3a) kan worden bereid uit de carbonzuurester (1d) door middel van het condenseren van de gewenste hydroxyaminoverbinding met tussenproduct (1e), bij een verhoogde temperatuur in een aprotisch oplosmiddel (bv. toluen). De verbinding met Formule (I-B) kan vervolgens worden geproduceerd met gebruikmaking van standaard-ethervormende reacties die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. De etherkoppeling kan bijvoorbeeld worden gevormd met gebruikmaking van de Mitsunobu-reactieomstandigheden (1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine

(ADDP) in de aanwezigheid van trifenylfosfine). Zie Mitsunobu, O., Synthesis, **1** (1981).

Schema IV schetst de algemene werkwijzen die men zou kunnen gebruiken om verbindingen van de onderhavige uitvinding te verschaffen waarbij A stikstof is, B koolstof is en X -C(R^{2b})(R^{2c})- is, waarbij R^{2b} en R^{2c} zoals boven gedefinieerd zijn.

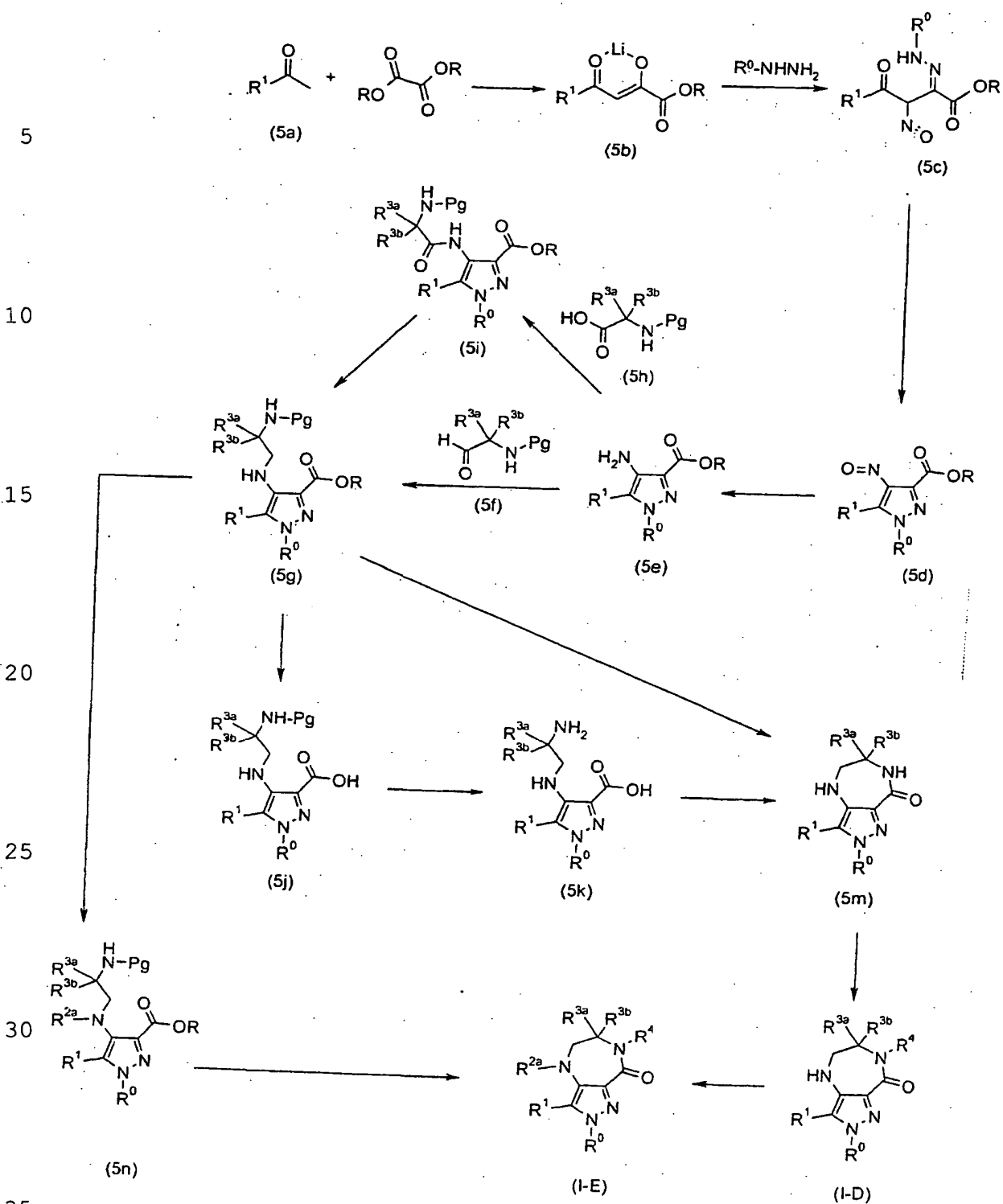


Schema IV

De allylgroep van tussenproduct (4a) kan worden ingebracht via een door palladium (Pd(0)) gekatalyseerde koppeling van het broomtussenproduct (1a) met het gewenste organostannaan met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn beschreven door Martorell, G., et al. in "Palladium catalyzed cross-coupling of phenol triflates with organostannanes. A versatile approach for the synthesis of substituted resorcinol dimethyl esters," Tetrahedron Lett, **31**(16), 2357-2360 (1990). Tussenproduct (1a) kan bijvoorbeeld worden behandeld met het gewenste organostannaan (bv. allyl-SnBu₃) in de aanwezigheid van een palladiumkatalysator (bv. Pd(0)/fosfine (bv. trifenylfosfine, 1,1'-bisdifenylfosfinoferroceen [1,1'-bisdiphenylphosphinoferrocene] (dppf), 1,3-bisdifenylfosfinopropaan [1,3-bisdiphenylphosphinopropane] (dppp) of 1,2-bisdifenylfosfino-ethaan [1,2-bisdiphenylphosphinoethane] (dppe))/lithiumchloride) in refluxend DMF. De carboxy-beschermende groep kan worden verwijderd met gebruikmaking van conventionele werkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn, zoals behandeling met een sterke alkalibase (bv. kaliumhydroxide) in een protisch oplosmiddel (bv. ethanol). De carboxy-groep kan vervolgens worden gecondenseerd met het gewenste amine (R⁴NH₂), waardoor het amidetussenproduct (4c) wordt geproduceerd. Carbonzuurtussenproduct (4b) kan bijvoorbeeld worden behandeld met R⁴NH₂ in de aanwezigheid van cyclisch 1-propaanfosforzuuranhydride en een base (bv. triethylamine) in een aprotisch oplosmiddel (bv. 1,2-dichloorethaan). De vinylgroep van het amidetussenproduct (4c) kan worden gehydrateerd met gebruikmaking van conventionele middelen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. Amidetussenproduct (4c) kan bijvoorbeeld worden behandeld met 9-borabicyclo[3.3.1]nonaan (9-BBN) in een aprotisch oplosmiddel (bv. tetrahydrofuran (THF)), gevolgd door de toevoeging van waterstofperoxide en waterig natriumhydroxide. Het resulterende hydroxytussenproduct (4d) kan vervolgens worden gesulfoneerd door middel van

het laten reageren van de hydroxygroep met een alkylsulfonylchloride (bv. $R'SO_2Cl$) in de aanwezigheid van een base (bv. triëthylamine) en een aprotisch oplosmiddel (methyleenchloride). Het sulfonaattussenproduct (4e) kan worden
5 gecycliseerd tot het eindproduct (I-C) door middel van het behandelen met een sterke base (bv. natriumhydride) in een aprotisch oplosmiddel (bv. THF).

Schema V schetst de algemene werkwijzen die men zou kunnen gebruiken om verbindingen van de onderhavige uit-
10 vinding te verschaffen waarbij A stikstof is, B koolstof is en $X -N(R^{2a})-$ is, waarbij R^{2a} zoals boven gedefinieerd is.



Lithiumzout (5b) kan worden bereid door middel van
behandeling van methylketon (5a) met lithiumhexamethyldi-
silazide bij een temperatuur van ongeveer -78°C in een
aprotisch oplosmiddel zoals THF, gevolgd door condensatie
5 met diëthyloxalaat, zoals beschreven in WO 00/46209. Het
geïsoleerde lithiumzout (5b) wordt vervolgens opgelost in
een zuur zoals azijnzuur en genitroseerd door middel van
druppelsgewijze toevoeging van waterig natriumnitriet bij
een temperatuur van ongeveer $0-10^{\circ}\text{C}$ (Tetrahedron, **3**, 209
10 (1958); Bull. Chem. Soc. Jpn. **52**, 208 (1979)). Een gesub-
stitueerd hydrazine kan vervolgens direct aan het reactie-
mengsel worden toegevoegd, waardoor tussenproduct (5c)
wordt opgeleverd. Cyclisatie van (5c) wordt bewerkstelligd
door middel van het verhitten van tussenproduct (5c) en
15 een katalytische hoeveelheid van een zuur zoals geconcen-
treerd zwavelzuur in een oplosmiddel zoals isopropanol bij
een temperatuur van ongeveer 60°C , waardoor nitrosopyra-
zool (5d) wordt verschaft. De nitrosogroep van tussenpro-
duct (5d) kan worden gereduceerd door middel van behande-
20 ling van (5d) met natriumdithioniet in een mengsel van op-
losmiddelen, zoals ethylacetaat en water, daarbij aminopy-
razool (5e) opleverend dat reductief kan worden gealky-
leerd met een op geschikte wijze beschermd aminoaldehyde
(5f) (zoals tert-butyl-N-(2-oxo-ethyl)carbamaat wanneer R^4
25 = H) en een reagens zoals natriumtriacetoxyboorhydride of
natriumcyanboorhydride, waardoor tussenproduct (5g) wordt
opgeleverd (zie bv. EP 1329160). Alternatief kan amine
(5e) worden gekoppeld met zuur (5h) onder standaardomstan-
digheden, waardoor amide (5i) wordt opgeleverd, dat ver-
30 volgens kan worden gereduceerd (bv. BH_3) waardoor amine
(5g) wordt opgeleverd. De carboxy-beschermdende groep in
(5g) kan worden gehydrolyseerd met een sterke base (bv.
een alkalimetaalhydroxide zoals kaliumhydroxide) in een
polair, protisch oplosmiddel (bv. ethanol), waardoor tus-
35 senproduct (5j) wordt opgeleverd. Verwijdering van de ami-
no-beschermdende groep met gebruikmaking van standaardwerk-
wijzen (bv. trifluorazijnzuur of waterig HCl in ethanol

voor verwijdering van Boc-groep, hydrogenolyse voor verwijdering van Cbz-groep) kan de aminozuurderivaat (5k) verschaffen, dat kan cycliseren in de aanwezigheid van een koppelingsreagens (bv. EDC of O-(7-azabenzotriazool-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfaat (HATU)),

5 waardoor de lactam (5m) wordt gevormd. Alternatief kan de protectie van de aminofunctionaliteit in (5g) met gebruikmaking van standaardomstandigheden, gevolgd door behandeling met een base (bv. natriumethoxide) in een alcoholisch

10 oplosmiddel (bv. ethanol) of met een sterk zuur zoals polyfosforzuur (PPA), lactam opbrengen (5m). Verbindingen met formule (I-D) kunnen worden bereid uit (5m) door middel van behandeling met een geschikt alkylerend agens (i.e. R^4-X , waarbij X een vertrekkende groep is) in de

15 aanwezigheid van een sterke base (bv. natriumhydride) in een polair oplosmiddel (bv. DMF, THF). Verbindingen met formule (I-E) kunnen worden bereid uit (I-D) door middel van deprotonering met een base zoals natriumhydride of natriumhexamethyldisilazide in een oplosmiddel zoals DMF,

20 gevolgd door alkylering met $R^{2a}-X$. Behandeling van (I-D) met een op geschikte wijze gesubstitueerd acylchloride of acylanhydride in de aanwezigheid van een tertiaire base zoals pyridine, triëthylamine of diisopropylethylamine in een niet-polair oplosmiddel zoals CH_2Cl_2 of benzeen, kan

25 verbindingen met Formule (I-E) verschaffen waarbij R^{2a} (C_1-C_4)alkylcarbonyl is. In bepaalde gevallen kan het noodzakelijk zijn om eerst de N-4-aminogroep in tussenproduct (5m) te beschermen met een trifluoracetylrest die kan worden verwijderd in een eropvolgende stap, volgend op alkylering met R^4-X . De R^{2a} -groep in (I-E) kan ook vroeger in de volgreeds worden ingebracht door middel van het behandelen van tussenproduct (5g) met een op geschikte wijze gesubstitueerd acylerend agens, in de aanwezigheid van base (bv. DMAP, pyridine) in een niet-polair oplosmiddel

30 (bv. CH_2Cl_2). Indien noodzakelijk, kan de amidereest in tussenproduct (5g) selectief worden gereduceerd in de aanwezigheid van de esterfunctionaliteit, met gebruikmaking van

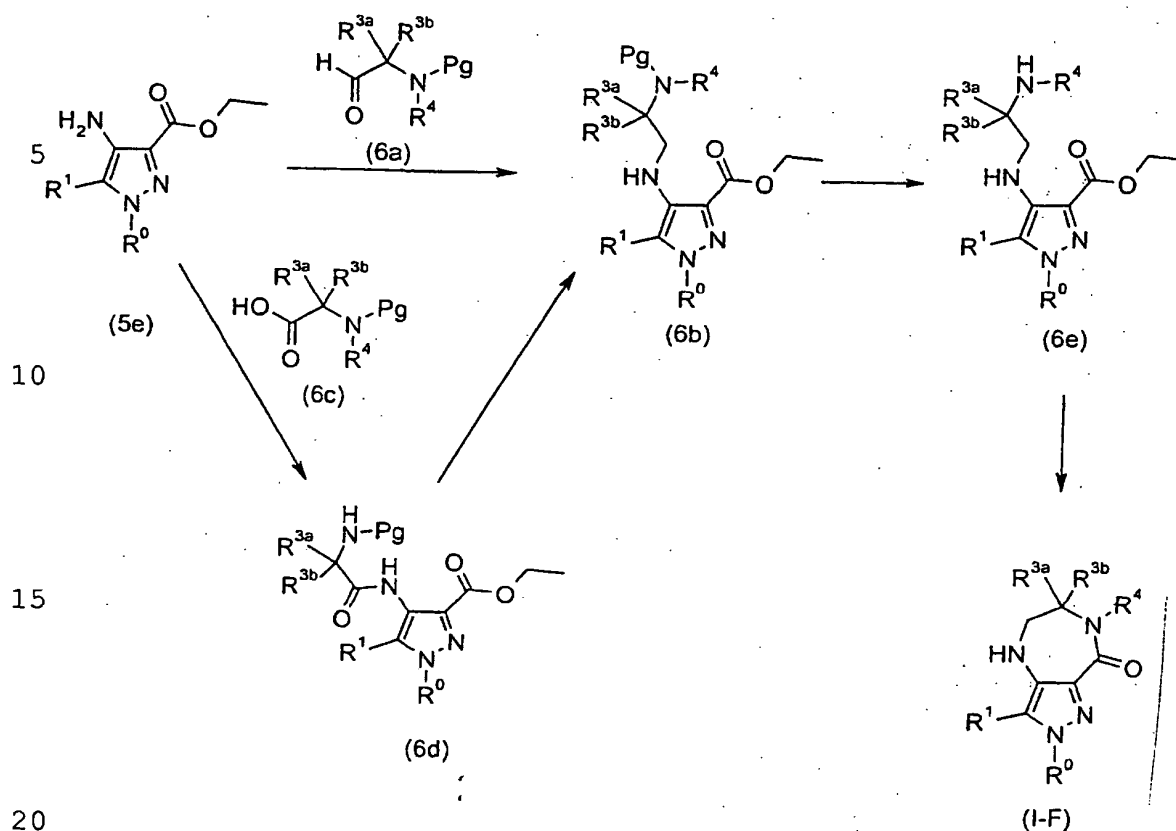
35

BH₃ in een polair oplosmiddel (bv. THF). Deprotectie van (5g) en cyclisatie, zoals eerder beschreven, kan verbindingen met formule (I-E) verschaffen.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-D) die kunnen worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven zijn beschreven in Schema IV, omvatten: 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on en 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on.

Een representatief voorbeeld van een verbinding met Formule (I-E) die kan worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven zijn beschreven in Schema IV, omvat 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on.

Schema VI schetst een variatie in de werkwijze die is beschreven in Schema V waarbij de R⁴-substituent al aanwezig is in het uitgangsaldehyde (6a) of zuur (6c).

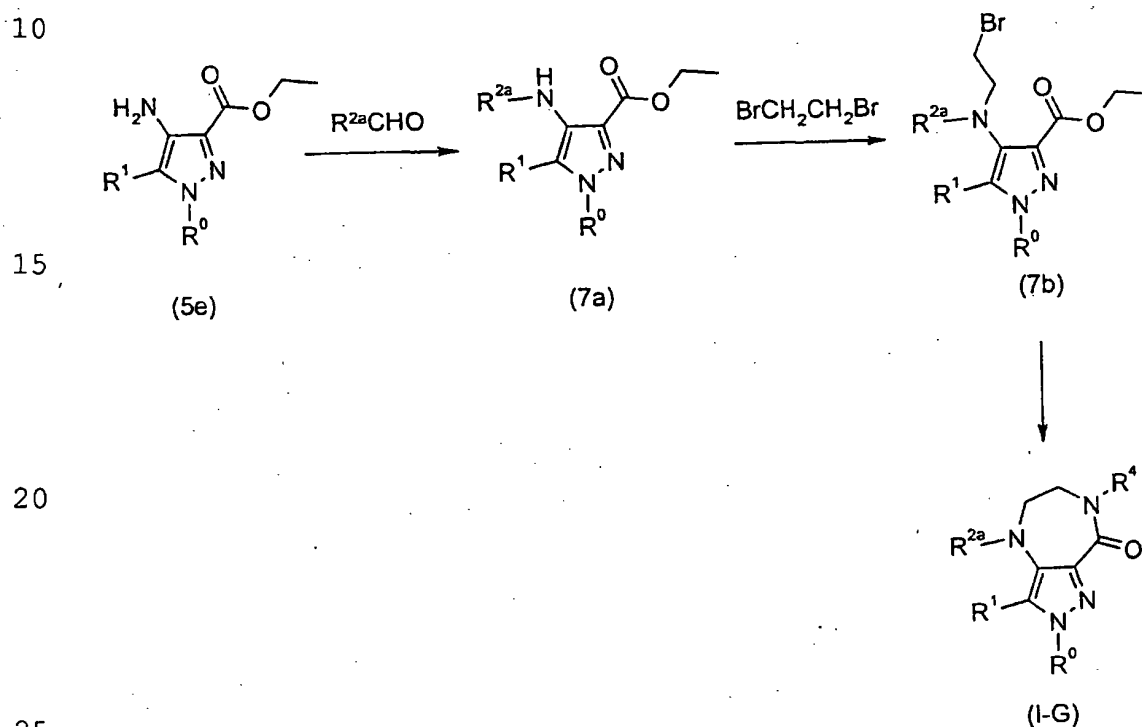


Schema VI

Het aminopyrazooltussenproduct (5e) kan worden behandeld met een aldehydetussenproduct (6a) in de aanwezigheid van een zuurkatalysator (bv. azijnzuur) en reducerend agens (bv. NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃) in een niet-polair oplosmiddel (bv. 1,2-dichloorethaan), waardoor tussenproduct (6b) wordt opgeleverd. Alternatief kan amine (5e) worden geacyleerd met zuur (6c) onder standaardomstandigheden, waardoor amide (6d) wordt opgeleverd dat vervolgens kan worden gereduceerd (bv. BH₃), waardoor amine (6b) wordt opgeleverd. Verwijdering van de amino-beschermende groep onder standaardomstandigheden kan tussenproduct (6e) opbrengen, dat kan worden omgezet tot lactam (I-F) zoals eerder beschreven. Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-F) die kunnen worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven in Schema VI zijn beschreven, omvatten 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-9-

methyl-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclo-
penta[f]azuleen-4-on en 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloor-
fenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetra-azaben-
zo[f]azuleen-4-on.

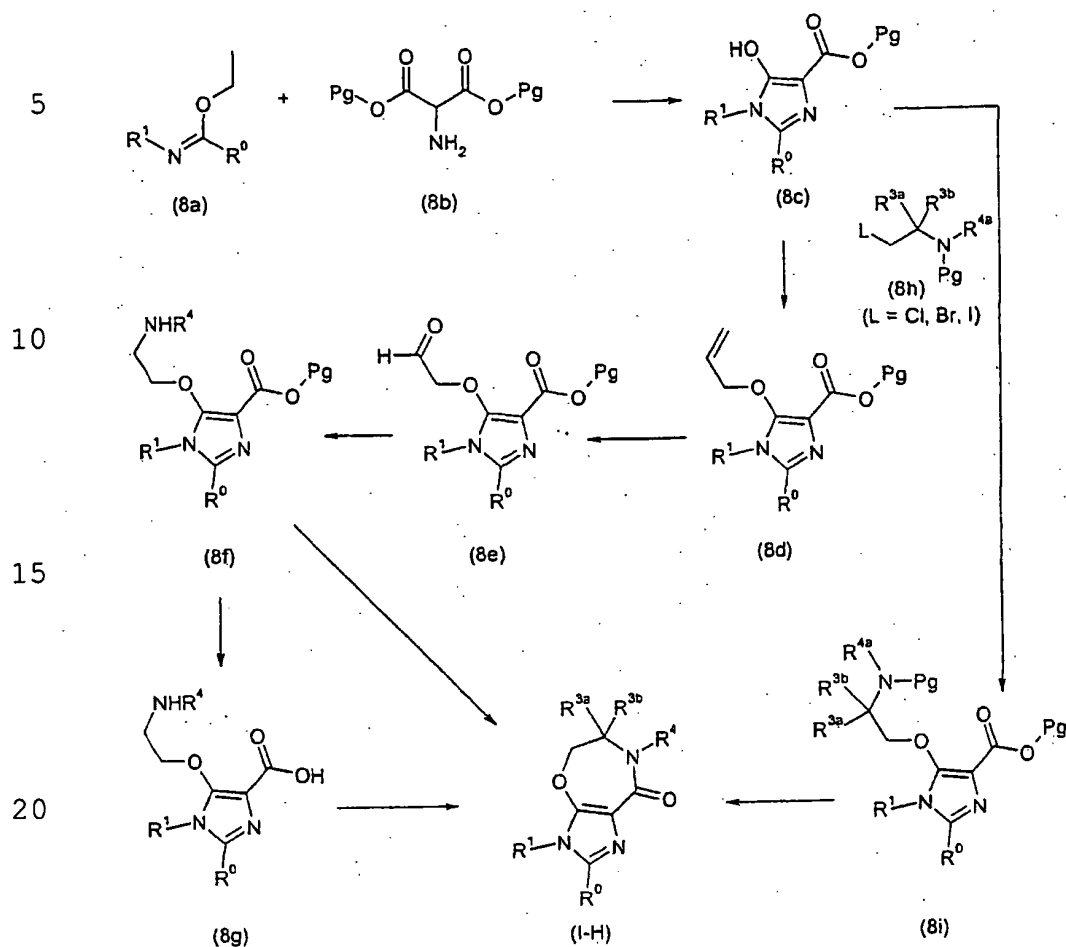
- 5 Schema VII schetst een alternatieve werkwijze om ver-
bindingen van de onderhavige uitvinding te bereiden waar-
bij A stikstof is, B koolstof is, R^{3a} waterstof is en R^{3b}
waterstof is, en $X-N(R^{2a})-$ is, waarbij R^{2a} als boven gede-
finieerd is.



Schema VI

- Tussenproduct (7a) kan worden bereid uit amine (5e)
met gebruikmaking van conventionele reductieve aminerings-
werkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend
30 zijn. Tussenproduct (7a) kan ook worden bereid door middel
van acylering van (5e), gevolgd door selectieve amidere-
ductie zoals eerder beschreven. Het amine kan vervolgens
worden gehomologeerd tot bromide (7b), zoals door middel
van alkylering met 1,2-dibroomethaan in de aanwezigheid
35 van een base zoals kaliumcarbonaat of natriumcarbonaat in
een geschikt oplosmiddel (bv. acetonitril, THF of DMF) bij
een temperatuur van rond de 0-100°C, met gebruikmaking van

- werkwijzen zoals die welke zijn beschreven in Heteroatom Chemistry, **13**, 63-71 (2002). Eropvolgende behandeling met een primair amine zal een tussenliggend secundair amine opleveren (zie Amerikaans octrooi 6,207,663), dat spontaan
- 5 kan cycliseren tot het lactam (I-G). Alternatief kan de ester worden gehydrolyseerd tot het zuur en vervolgens gekoppeld met het amine, waardoor de lactam (I-G) wordt gevormd, met gebruikmaking van omstandigheden die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. Een representatief
- 10 voorbeeld van een verbinding met Formule (I-G) die kan worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven in Schema VII zijn beschreven, omvat 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on.
- 15 Verbindingen van de onderhavige uitvinding waarbij A koolstof is, B stikstof is, R^{3a} en R^{3b} waterstof zijn en X O is, kunnen worden bereid zoals getoond in Schema VIII.



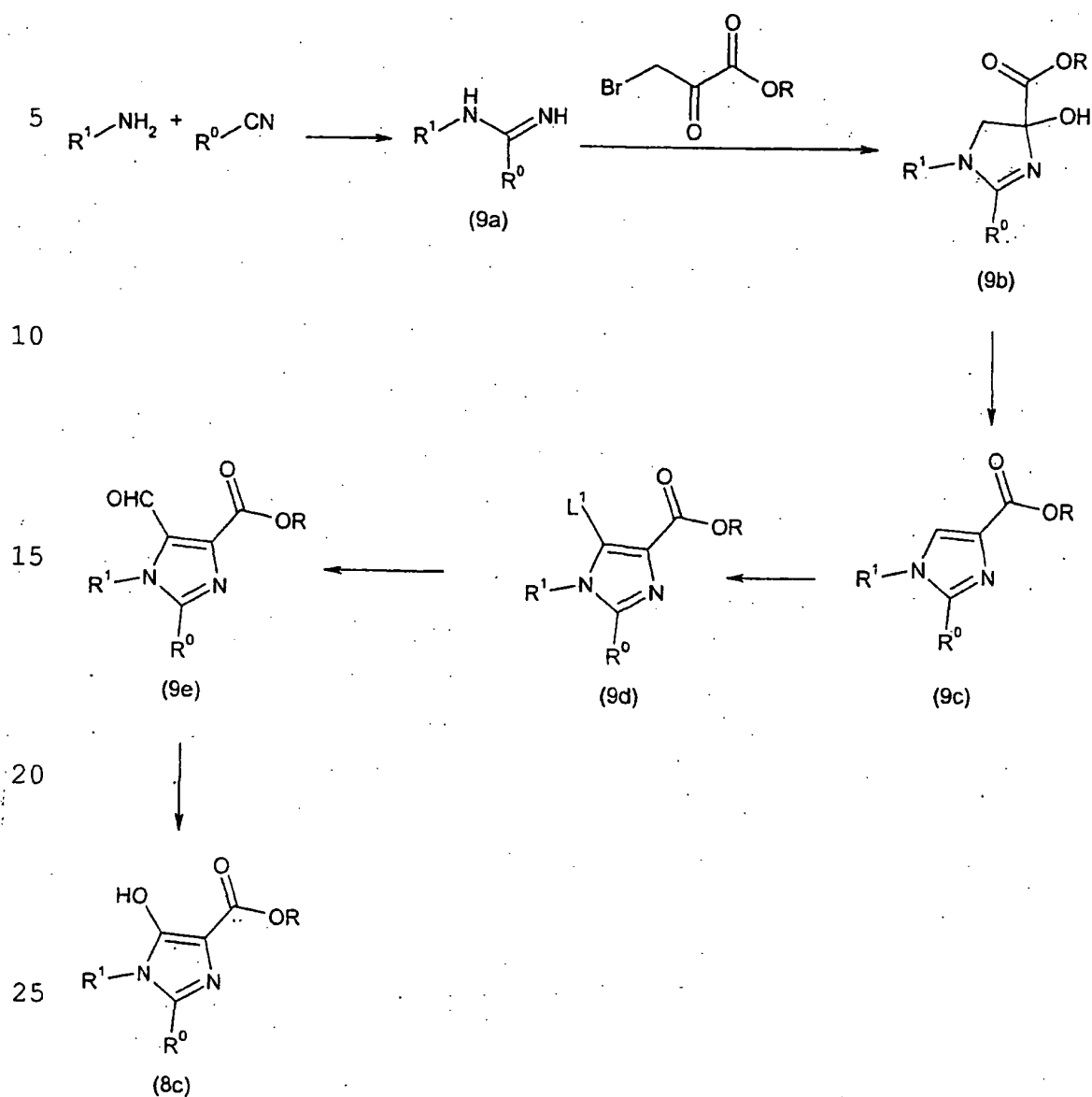
Schema VIII

Men kan tussenproduct (8a) laten reageren met dialkylaminomalonaat (8b), waardoor het 5-hydroxy-1H-imidazool-4-carbonzuuralkylesterderivaat (8c) wordt verschaft met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn beschreven in J. Het. Chem. **19**, 193-200 (1982). Behandeling van (8c) met allylbromide in een polair oplosmiddel (bv. THF) met gebruikmaking van een zwakke base (bv. kaliumcarbonaat) kan het O-gealkyleerde tussenproduct (8d) verschaffen. De olefinegroep in (8d) kan worden gedi-hydroxyleerd met gebruikmaking van osmiumtetroxide in de aanwezigheid van N-methylmorpholine-N-oxide

in een waterig oplosmiddel (bv. dioxan en H_2O), en het di-
ol-tussenproduct kan oxidatief worden gesplitst met ge-
bruikmaking van natriumperjodaat, waardoor tussenproduct
(8e) wordt opgeleverd. Behandeling van het aldehyde (8e)
5 met een op geschikte wijze gesubstitueerd amine (R^4NH_2) in
de aanwezigheid van een zuurkatalysator (bv. HOAc) en een
reducerend agens (bv. $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$), kan tussenpro-
duct (8f) opbrengen. Hydrolyse van de carboxy-beschermd
groep in (8f) kan tussenproduct (8g) verschaffen, dat kan
10 worden gecycliseerd in de aanwezigheid van EDC of HATU,
zoals eerder beschreven, waardoor verbinding (I-H) wordt
verschaft. Tussenproduct (8f) kan direct worden omgezet
tot (I-H) onder zure (PPA) of basische ($NaOEt/EtOH$) om-
standigheden, zoals eerder beschreven.

15 In een alternatieve synthese van verbindingen met
formule (I-H) waarbij R^{3a} en R^{3b} een substituent, anders
dan waterstof, kunnen zijn, kan men tussenproduct (8c) la-
ten reageren met een gesubstitueerd of niet-gesubstitueerd
 β -halogeenethyleenaminederivaat waarbij de aminogroep op
20 geschikte wijze is beschermd en R^{4a} ofwel waterstof, ofwel
 R^4 is. Het product uit de alkyleringsstap, tussenproduct
(8i), kan worden gedeprotecteed onder standaardomstandig-
heden en gecycliseerd in de aanwezigheid van zuur (bv.
PPA) of base (bv. $NaOEt/EtOH$), waardoor (I-H) wordt opge-
25 bracht wanneer R^{4a} R^4 is. Wanneer R^{4a} waterstof is, kan het
amide worden gealkyleerd onder standaardomstandigheden,
zoals boven beschreven, waardoor (I-H) wordt verschaft.

Schema IX beschrijft een alternatieve werkwijze voor
het bereiden van tussenproduct (8c).



Schema IX

Tussenproduct (9a) kan worden bereid door middel van
 30 het behandelen van het geschikte amine, dat de gewenste R^1 -groep heeft, met trimethylaluminium onder inerte atmosferische omstandigheden, gevolgd door condensatie met het geschikte cyanide, dat de gewenste R^0 -groep heeft. Geschikte aminen omvatten gesubstitueerde fenylaminen (bv.
 35 4-chloorfenylamine, 4-fluorfenylamine, 4-broomfenylamine, 4-joodfenylamine, 4-cyaanfenylamine en dergelijke), pyridine-2-ylamine, pyridine-3-ylamine, pyridine-4-ylamine,

gesubstitueerde pyridinylaminen (bv. 2-dimethylamino-
 pyridine-5-ylamine, 2-methoxypyridine-5-ylamine, 5-chloor-
 pyridine-2-ylamine, 5-methylpyridine-2-yl, 5-methoxypyri-
 dine-2-ylamine, 3-chloorpyridine-4-ylamine, 2-N-morfoli-
 5 nylpyridine-5-yl en dergelijke), en andere commercieel
 verkrijgbare of gemakkelijk gesynthetiseerde, gesubstitu-
 eerde of niet-gesubstitueerde aryl- en heteroarylaminen.
 Geschikte cyaanverbindingen omvatten gesubstitueerde ben-
 zonitrillen (bv. 2-chloorbenzonitril, 2-fluorbenzonitril,
 10 2-methoxybenzonitril, 2-methylbenzonitril, 2,4-dichloor-
 benzonitril, 2,4-difluorbenzonitril, 2-chloor-4-fluor-
 benzonitril, 2-chloor-4-methylbenzonitril, 2,4-dimethoxy-
 benzonitril, 2-methyl-4-chloorbenzonitril en dergelijke),
 cyaan-gesubstitueerde pyridinen (bv. 4-cyaan-3-chloor-
 15 pyridine) en andere commercieel verkrijgbare of gemakke-
 lijk gesynthetiseerde, gesubstitueerde of niet-
 gesubstitueerde aryl- of heteroarylnitrillen.

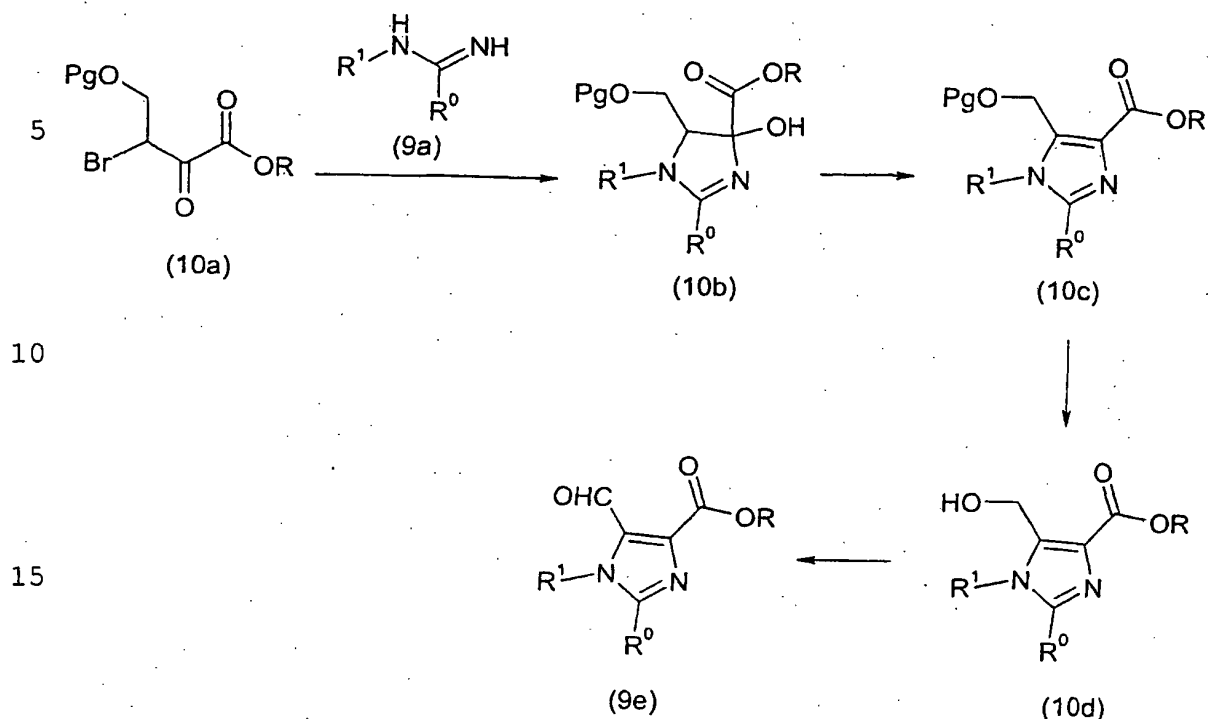
Tussenproduct (9a) kan vervolgens worden geconden-
 seerd met een 3-broom-2-oxo-propionzuurester (waarbij R
 20 een alkylgroep is zoals methyl, ethyl, propyl, benzyl
 etc.), waardoor de gecycliseerde 4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-
 imidazoolester (9b) wordt geproduceerd, met gebruikmaking
 van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn be-
 schreven door Khanna, I.K., et al., in J. Med. Chem., **40**,
 25 1634 (1997). Men laat het amidinetussenproduct (8a) bij-
 voorbeeld refluxen in een polair oplosmiddel (bv. isopro-
 panol) in de aanwezigheid van een zwakke base (bv. natri-
 umbicarbonaat). Gewoonlijk gaat de reactie (i.e. cyclisa-
 tie, gevolgd door dehydratie) direct tot het gewenste imi-
 30 dazoolestertussenproduct (9c) door. In sommige gevallen
 kan het noodzakelijk zijn om het methanolcondensatiepro-
 duct (9b) te dehydrateren met een zuurkatalysator (bv. to-
 lueensulfonzuur in refluxend toluen), waardoor de gewens-
 te imidazoolester (9c) wordt verschaft.

35 De imidazoolester (9c) kan worden bereid uit het 4-
 hydroxy-4,5-dihydrotussenproduct (9b) met gebruikmaking
 van standaarddehydratiewerkwijzen die voor de gemiddelde

vakman algemeen bekend zijn. Tussenproduct (9b) kan bijvoorbeeld worden behandeld met *p*-tolueensulfonzuurmonohydraat in refluxend toluen. Alternatief kan tussenproduct (9b) worden behandeld met methaansulfonylchloride in de aanwezigheid van een base (bv. triëthylamine).

Tussenproduct (9d, waarbij L^1 een halogeen is) kan worden gesynthetiseerd uit imidazoolester (9c) met gebruikmaking van een halogenerend agens zoals broom, N-broomsuccinimide, jood of N-joodsuccinimide in een geschikt protisch oplosmiddel zoals ijsazijn of trifluorazijnzuur of een aprotisch oplosmiddel zoals acetonitril, ether of THF, bij reactietemperaturen die variëren van 35°C tot 100°C. Transmetalering van (9d) met gebruikmaking van een alkylolithiumbase, bij voorkeur *n*-BuLi of *tert*-butyllithium, of een alkyl-Grignard-reagens zoals MeMgBr of EtMgBr, in een polair, aprotisch oplosmiddel zoals diethylether, dioxan of THF, bij reactietemperaturen die variëren van -100°C tot -78°C, gevolgd door behandeling met een formylequivalent zoals DMF, formylpiperidine of ethylformiaat, verschaft het aldehydederivaat (9e). Alternatief kan (8e) direct uit (9c) worden bereid door middel van: (1) behandeling met POCl₃ of POBr₃ in een oplosmiddel zoals DMF bij reactietemperaturen die variëren van 35°C tot 100°C, gevolgd door hydrolyse; of (2) het *in situ* bereiden van verscheidene equivalenten van een Vilsmeier-reagens (POCl₃ of POBr₃ in DMF) in een aprotisch oplosmiddel zoals CH₂Cl₂ of dichloorethaan, gevolgd door hydrolyse. Het aldehydetussenproduct (9e) kan worden omgezet tot het hydroxytussenproduct (8c) met behulp van de werkwijzen die zijn beschreven in Schema I voor de omzetting van tussenproduct (1c) tot tussenproduct (1d).

Het aldehydetussenproduct (9e) kan ook worden gesynthetiseerd met behulp van de algemene route die beneden in Schema X wordt getoond.



Schema X

20 Tussenproduct (9a) kan worden gecondenseerd met 3-broom-4-hydroxy-2-oxo-boterzuuralkylesterderivaat (10a) met een geschikte beschermende groep op de 4-hydroxysubstituent, waardoor het gecycliseerde tussenproduct (10b) wordt geproduceerd dat kan worden gedehydrateerd, zoals eerder beschreven, waardoor het imidazoyltussenproduct (10c) wordt opgeleverd. De beschermende groep (Pg) op de 5-hydroxymethylgroep in tussenproduct (10c) kan vervolgens worden verwijderd met behulp van standaardwerk-
 25 wijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn. Tussenproduct (10d) kan vervolgens worden getransformeerd tot (9e) met gebruikmaking van oxidatiewerkwijzen die analoog zijn met die welke zijn beschreven in Tett. Lett., **35**, 9391-4 (1994) of J. Het. Chem., **39**, 841-844 (2002). Het 5-hydroxymethylimidazolylderivaat (9d) kan bijvoor-
 30 beeld worden behandeld met oxalylchloride, DMSO en een tertiaire amine-base, zoals triëthylamine of diisopropylethylamine, in een gehalogeneerd oplosmiddel zoals

CH_2Cl_2 of CHCl_3 . Alternatief kan het tussenproduct (10d) worden geoxideerd met gebruikmaking van MnO_2 in een polair of niet-polair oplosmiddel zoals MeOH , aceton, dioxan, ether, CH_2Cl_2 of CHCl_3 .

- 5 Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-H) die kunnen worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven zijn beschreven in Schema's VIII, IX of X, omvatten: 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;
- 10 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on en 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on.
- 15 Verbindingen van de onderhavige uitvinding waarbij A koolstof is, B stikstof is en X N is, kunnen worden bereid zoals getoond in Schema XI.

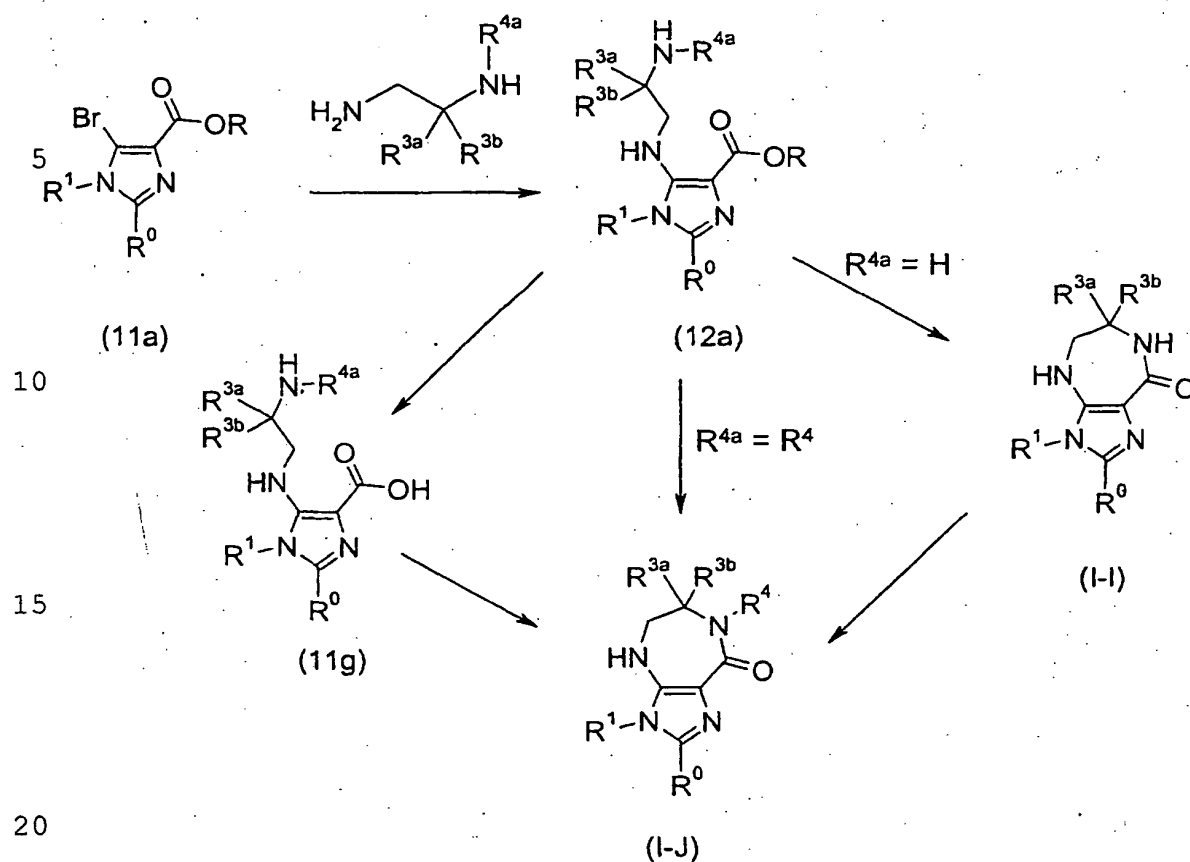


30

35

temperaturen die variëren van 23°C tot refluxen, waardoor tussenproduct (11b) wordt opgeleverd. Voorbeelden van gerelateerde werkwijzen worden beschreven door Lee et al. in Organic Letters, **3**, 2729-273 (2001). Behandeling van (11b) met een op geschikte wijze beschermd aminoaldehydederivaat (11c) (zoals tert.-butyl-N-(2-oxo-ethyl)carbamaat wanneer $R^{4a} = H$), waarbij R^{4a} ofwel waterstof, ofwel R^4 is, en een reducerend reagens (bv. natriumtriacetoxyboorhydride of natriumcyaanboorhydride), kan tussenproduct (11e) verschaffen (zie bv. EP 1329160). Alternatief kan amine (11b) worden geacyleerd met zuur (11d) onder standaardomstandigheden, waardoor een amide wordt opgeleverd dat vervolgens kan worden gereduceerd (bv. BH_3), waardoor amine (11e), zoals boven beschreven, wordt opgeleverd. Hydrolyse van de carboxy-beschermdende groep in (11e) met waterig K_2CO_3 in een alcoholisch oplosmiddel of met een alkalibase zoals KOH in een polair oplosmiddel (bv. ethanol), kan tussenproduct (11f) verschaffen. Deprotectie van de aminogroep in (11f) met gebruikmaking van standaardwerkwijzen kan tussenproduct (11g) verschaffen, dat cyclisatie kan ondergaan, zoals eerder beschreven, waardoor lactam (I-I, $R^{4a} = H$) of verbinding (I-J, $R^{4a} = R^4$) wordt gevormd. Alternatief kan de amino-beschermdende groep in (11e) worden verwijderd en het product behandeld met een base (bv. natriummethoxide) in een alcoholisch oplosmiddel (bv. methanol) of een zuur (bv. PPA), waardoor de lactam (I-I, $R^{4a} = H$) of verbinding (I-J, $R^{4a} = R^4$) wordt gevormd, zoals eerder beschreven. Verbindingen met formule (I-J) en (I-K) kunnen worden bereid uit (I-I) zoals beschreven voor pyrazolylanaloge (I-D) en (I-E) in Schema's V-VII.

Verbindingen met formule (I-J) kunnen ook worden bereid uit verbinding (I-I) via de route die wordt getoond in Schema XII.

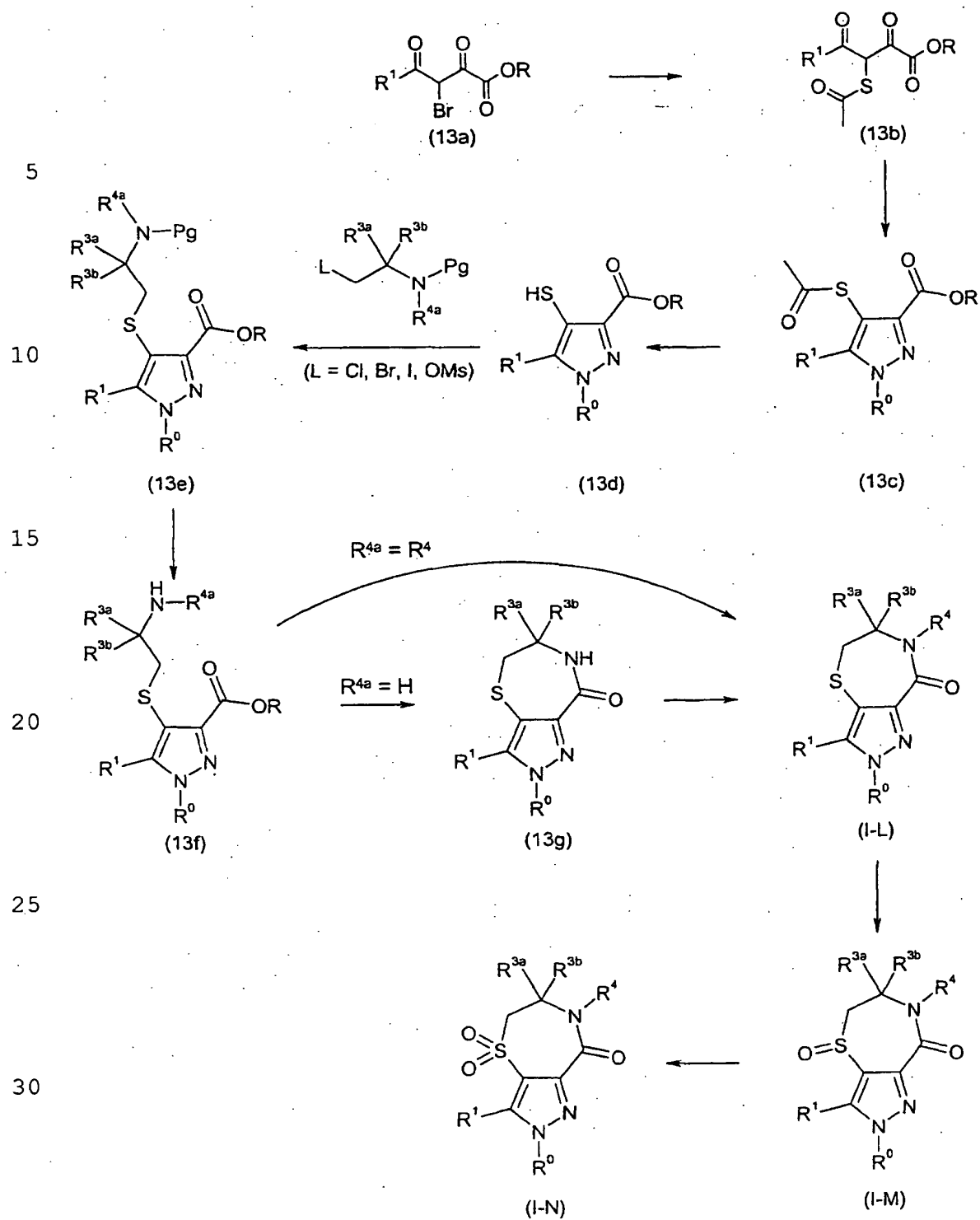


Schema XII

Reactie van tussenproduct (11a) met ethyleendiamine
 25 of een op geschikte wijze gesubstitueerd ethyleendiamine-
 derivaat en cuprioxide in een oplosmiddel zoals pyridine
 in de aanwezigheid van een base zoals kaliumcarbonaat, kan
 tussenproduct (12a) verschaffen, dat cyclisatie kan onder-
 gaan onder basische (NaOMe/MeOH) of zure (PPA) omstandig-
 30 heden, waardoor tussenproduct (11h, R^{4a} = H) of verbinding
 (I-I, waarbij R^{4a} = R⁴) wordt verschaft. Alternatief kan
 ester (12a) worden gehydrolyseerd, waardoor zuur (11g)
 wordt verschaft. Werkwijzen die zijn beschreven in Schema
 XI kunnen worden gebruikt om tussenproduct (11g) en ver-
 35 binding (I-I) om te zetten tot verbindingen met Formule
 (I-J).

Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-I), (I-J) of (I-K) die kunnen worden bereid met behulp van werkwijzen die boven in Schema's XI en XII zijn beschreven, omvatten: 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-
 5 7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
 3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on en 3-(4-chloorfenyl)-
 2-(2-chloorfenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-
 10 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on.

Schema XIII beschrijft de bereiding van verbindingen met formule (I-L), (I-M) en (I-N) waarbij A stikstof is, B koolstof is en X S, SO of SO₂ is.



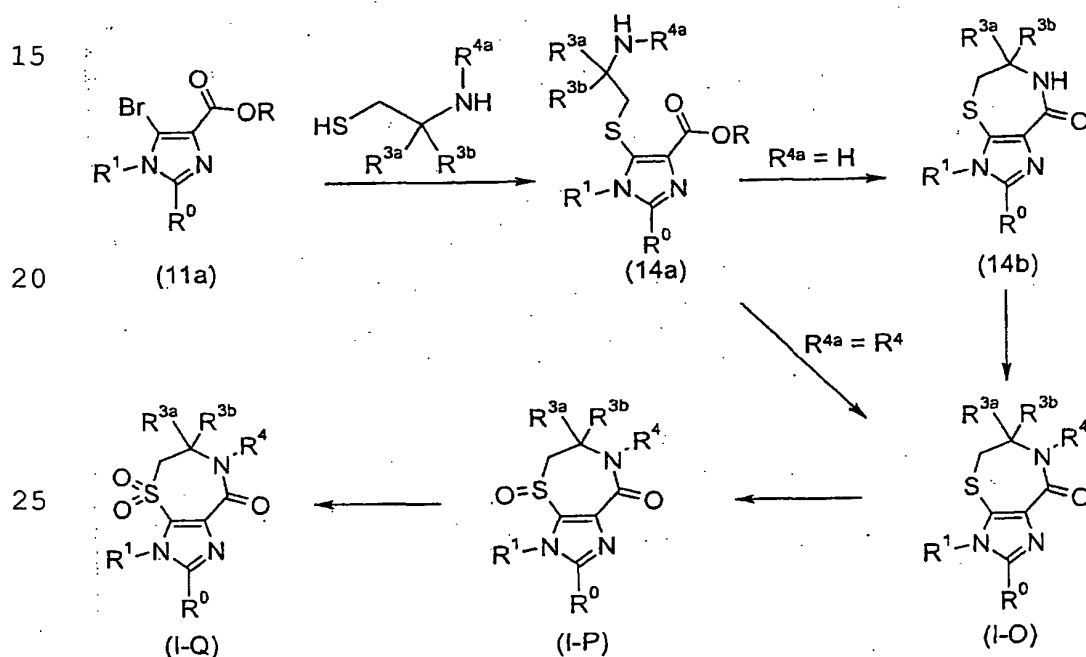
Schema XIII

Men laat verbinding (13a, zie Andreichikov et al., J. Org. Chem. USSR (Eng. Vert.), 23(4), 798-792 (1987)) reageren met thioazijnzuur in een polair aprotisch oplosmiddel (bv. ether of THF) in de aanwezigheid van een aminebase (bv. triëthylamine) bij temperaturen die variëren van 0°C tot 100°C, waardoor tussenproduct (13b) wordt opgeleverd. Condensatie van (13b) met een gesubstitueerd hydrazinoderivaat (R^0NHNH_2) in de aanwezigheid van een zuurkatalysator (bv. zwavelzuur, azijnzuur) in een oplosmiddel zoals ethanol, isopropanol of toluen, kan het pyrazolyltussenproduct (13c) verschaffen. Verwijdering van de thioacetyl-beschermende groep met een reducerend agens zoals $LiBH_4$ in een polair oplosmiddel zoals THF bij temperaturen die variëren van 0° tot 80°C, kan het 4-mercapto-1H-pyrazool-3-carbonzuuralkylesterderivaat (13d) verschaffen. Men kan verbinding (13d) laten reageren met een op geschikte wijze gesubstitueerd of niet-gesubstitueerd β -halogeenethyleenaminederivaat waarbij de aminogroep wordt beschermd met een geschikte groep (i.e. Pg) in de aanwezigheid van een zwakke base (bv. Na_2CO_3 , K_2CO_3). Deprotectie van de aminogroep onder standaardomstandigheden kan verbindingen zoals (13f) verschaffen, die kunnen worden gecycliseerd in de aanwezigheid van zuur (bv. PPA) of base (bv. $NaOMe/MeOH$), zoals eerder beschreven. Alkylering van (13g) met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn getoond in Schema IV, kan verbindingen zoals (I-L) opbrengen. Verbinding (I-L) kan worden omgezet tot het corresponderende sulfoxide (I-M) of sulfon (I-N) met gebruikmaking van een oxiderend agens zoals m-chloorperbenzoëzuur (m-CPBA) of een oxaziridine, waarbij de oxidatietoestand van het zwavelatoom afhangt van de reactietijd.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-L), (I-M) en (I-N) die kunnen worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven in Schema XIII zijn beschreven, omvatten: 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-

triazazuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-
 4-oxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -
 thia-1,2,7-triazazuleen-8-on; 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-
 chloorfenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-
 5 tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triazazuleen-8-on en 3-(4-
 chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-
 trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triazaz-
 azuleen-8-on.

Schema XIV beschrijft de bereiding van verbindingen
 10 met Formule (I-O), (I-P) en (I-Q) waarbij A koolstof is, B
 stikstof is en X S, SO of SO₂ is.



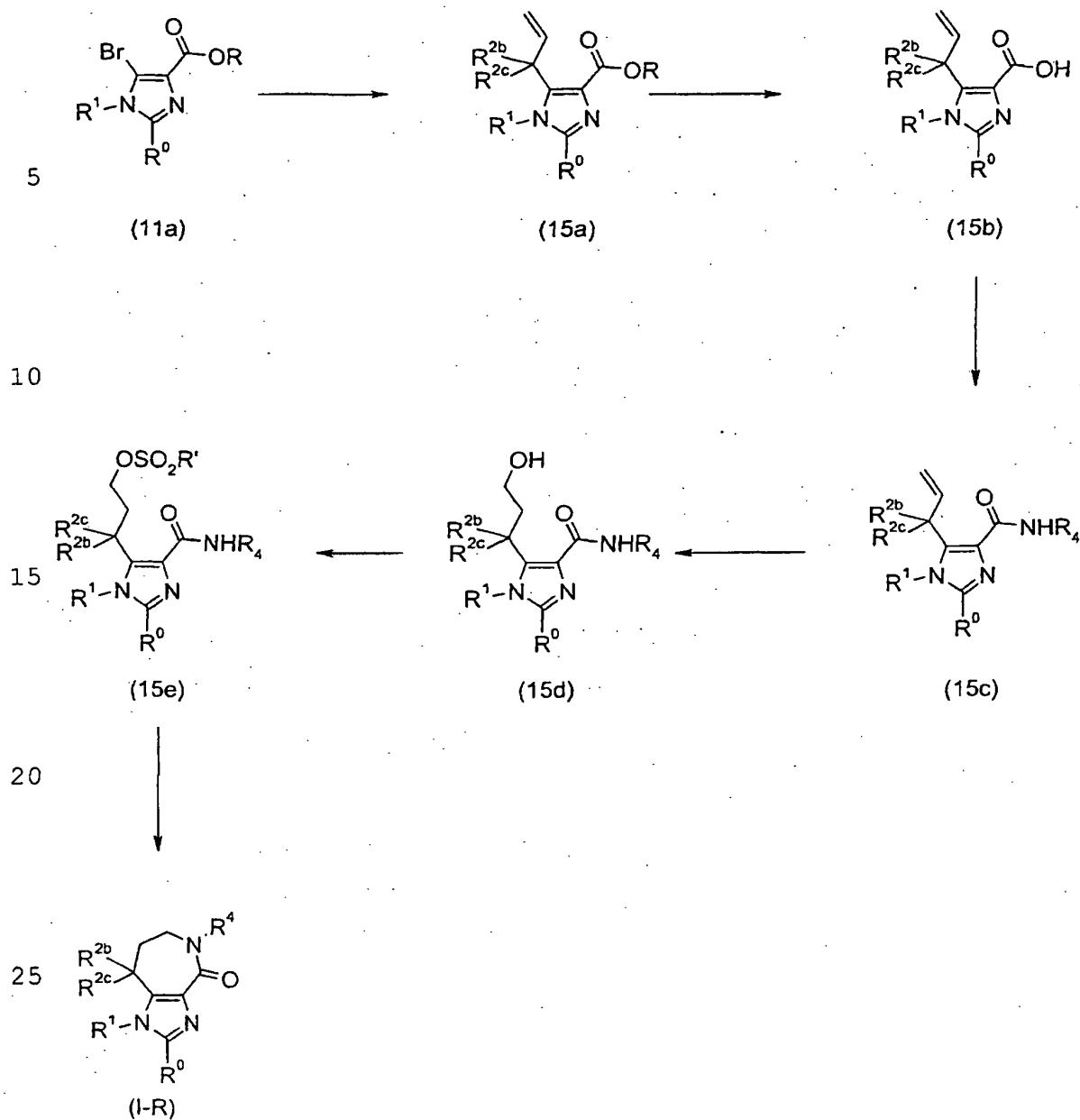
Schema XIV

Men kan verbinding (11a) laten reageren met cysteamine of een gesubstitueerd 2-aminopropaan-1-thiolderivaat in
 een oplosmiddel zoals DMF in de aanwezigheid van een base
 35 zoals 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-een (DBU), waardoor
 tussenproduct (14a) wordt verschaft dat vervolgens kan

worden gecycliseerd onder zure (bv. polyfosforzuur (PPA))
 or basische (bv. NaOMe/MeOH) omstandigheden, waardoor tus-
 senproduct (14b, $R^{4a} = H$) of verbinding (I-O, $R^{4a} = R^4$)
 wordt opgebracht. Alkylering van (14b) met gebruikmaking
 5 van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn getoond
 in Schema V, kan verbindingen zoals (I-O) opbrengen. Ver-
 binding (I-O) kan worden omgezet tot het corresponderende
 sulfoxide (I-P) of sulfon (I-Q) met gebruikmaking van een
 oxiderend agens zoals eerder beschreven.

- 10 Representatieve voorbeelden van verbindingen met For-
 mule (I-O), (I-P) en (I-Q) die kunnen worden bereid met
 behulp van de werkwijzen die boven in Schema XIV zijn be-
 schreven, omvatten: 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-
 (2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-
 15 triaza-azuleen-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-
 4-oxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -
 thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on; 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-
 chloorfenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-
 tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on en 2-(2-
 20 chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-
 trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-
 azuleen-8-on.

Verbindingen met Formule (I-R) waarbij A koolstof is,
 B stikstof is en $X C(R^{2b})(R^{2c})$ is, kunnen worden bereid zo-
 25 als getoond in Schema XV.



Schema XV

Het imidazolyltussenproduct (11a) kan worden omgezet tot tussenproduct (15e) met behulp van werkwijzen die analoog zijn met die welke in Schema IV zijn beschreven. Behandeling van (15e) met een sterke base (bv. natriumhydride) in een aprotisch oplosmiddel (bv. THF) kan verbindingen met formule (I-R) verschaffen.

Representatieve voorbeelden van verbindingen met Formule (I-R) die kunnen worden bereid met behulp van de werkwijzen die boven in Schema XIV zijn beschreven, omvatten: 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-5-(2,2-difluorpropyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azuleen-4-on; 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-5-(2,2,2-trifluorethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azuleen-4-on en 2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-8,8-dimethyl-5-(2,2,2-trifluorethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-5H-1,3,5-triaza-azuleen-4-on.

Conventionele werkwijzen en/of technieken van scheiding en zuivering die voor de gemiddelde vakman bekend zijn, kunnen worden gebruikt om zowel de verbindingen van de onderhavige uitvinding als de verschillende tussenproducten die daarmee in verband staan, te isoleren. Dergelijke technieken zullen voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn en kunnen bijvoorbeeld alle typen chromatografie (hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC), kolomchromatografie met gebruikmaking van gebruikelijke adsorptiemiddelen zoals silicagel, en dunnelaagchromatografie), herkristallisatie, en differentiële (i.e. vloeistofvloeistof) extractietechnieken omvatten.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden geïsoleerd, en per se of in de vorm van hun farmaceutisch aanvaardbare zout, solvaat en/of hydraat worden gebruikt. De term "zouten" verwijst naar anorganische en organische zouten van een verbinding van de onderhavige uitvinding. Deze zouten kunnen *in situ* worden bereid gedurende de eindisolatie en -zuivering van een verbinding, of door middel van het afzonderlijk laten reageren van de verbinding of de prodrug met een geschikt(e) organisch(e) of anorganisch(e) zuur of base, en het isoleren van het zo gevormde zout. Representatieve zouten omvatten de hydrobromide-, hydrochloride-, hydrojodide-, sulfaat-, bisulfaat-, nitraat-, acetaat-, trifluoracetaat-, oxalaat-, besylaat-, palmitaat-, pamoaat-, malonaat-, steeraat-, lauraat-, malaat-, boraat-, benzoaat-, lactaat-, fosfaat-,

hexafluorfosfaat-, benzeensulfonaat-, p-tolueensulfonaat-, formiaat-, citraat-, maleaat-, fumaraat-, succinaat-, tartraat-, naftylaar-, methaansulfonaat-, glucoheptonaat-, lactobionaat- en laurylsulfonaatzouten, en dergelijke. Deze kunnen zowel kationen, die zijn gebaseerd op de alkali- en alkalische aardmetalen, zoals natrium, lithium, kalium, calcium, magnesium en dergelijke, als niet-toxische ammonium-, quaternair ammonium- en amine-kationen, waaronder, maar niet beperkt tot, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine en dergelijke, omvatten. Zie bv. Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977).

De term "prodrug" betekent een verbinding die *in vivo* wordt getransformeerd, waardoor een verbinding met Formule (I) of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat van de verbinding wordt opgebracht. De transformatie kan aan de hand van verschillende mechanismen plaatsvinden, zoals door middel van hydrolyse in bloed. Een bespreking van het gebruik van prodrugs wordt verschaft door T. Higuchi en W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 van de A.C.S. Symposium Series, en in *Bio-reversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Indien een verbinding van de onderhavige uitvinding bijvoorbeeld een carbonzuur-functionele groep bevat, kan een prodrug een ester omvatten die is gevormd door middel van de vervanging van het waterstofatoom van de zuurgroep met een groep zoals (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl met van 4 tot 9 koolstofatomen, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl met van 5 tot 10 koolstofatomen, alkoxycarbonyloxymethyl met van 3 tot 6 koolstofatomen, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl met van 4 tot 7 koolstofatomen, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl met van 5 tot 8 koolstofatomen, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl met van 3 tot 9 koolstofatomen, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl met van 4 tot 10 koolstofatomen, 3-ftalidyl, 4-crotono-

lactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkyl-amino(C₂-C₃)alkyl (zoals β -dimethylamino-ethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl en piperidino-, pyrrolidino- of morfolino(C₂-C₃)alkyl.

5 Evenzo kan, indien een verbinding van de onderhavige uitvinding een alcohol-functionele groep bevat, een prodrug worden gevormd door middel van de vervanging van het waterstofatoom van de alcoholgroep met een groep zoals (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-
 10 methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl en α -aminoacyl, of α -aminoacyl- α -aminoacyl, waarbij iedere α -aminoacylgroep onafhankelijk is gekozen uit de natuurlijk
 15 vóórkomende L-aminozuren, P(O)(OH)₂, P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ of glycosyl (waarbij de groep voortkomt uit de verwijdering van een hydroxygroep van de hemiacetaalvorm van een koolhydraat).

Indien een verbinding van de onderhavige uitvinding
 20 een amine-functionele groep incorporeert, kan een prodrug worden gevormd door middel van de vervanging van een waterstofatoom in de aminegroep met een groep zoals R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl waarin R en R' ieder onafhankelijk (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl zijn,
 25 of R-carbonyl is een natuurlijk α -aminoacyl of natuurlijk α -aminoacyl-natuurlijk α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' waarbij Y' H, (C₁-C₆)alkyl of benzyl is, -C(OY₀)Y₁ waarbij Y₀ (C₁-C₄)alkyl is en Y₁ (C₁-C₆)alkyl is, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl of mono-N- of di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl,
 30 -C(Y₂)Y₃ waarbij Y₂ H of methyl is en Y₃ mono-N- of di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino is, morfolino, piperidine-1-yl of pyrrolidine-1-yl.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen asymmetrische of chirale centra bevatten, en komen daarom
 35 in verschillende stereo-isomere vormen voor. Het wordt bedoeld dat zowel alle stereo-isomere vormen van de verbindingen van de onderhavige uitvinding als mengsels daarvan,

inclusief racemische mengsels, een deel van de onderhavige uitvinding vormen. Bovendien omvat de onderhavige uitvinding alle geometrische en positionele isomeren. Indien een verbinding van de onderhavige uitvinding bijvoorbeeld een dubbele binding of een gecondenseerde ring incorporeert, zijn zowel de *cis*- als *trans*-vormen, evenals mengsels, binnen de omvang van de uitvinding bevat.

Diastereomere mengsels kunnen in hun individuele diastereo-isomeren worden gescheiden op basis van hun fysisch-chemische verschillen, met behulp van werkwijzen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn, zoals met behulp van chromatografie en/of gefractioneerde kristallisatie. Enantiomeren kunnen worden gescheiden door middel van het omzetten van het enantiomere mengsel tot een diastereomeer mengsel, door middel van reactie met een geschikte, optisch actieve verbinding (bv. chirale hulpstof zoals een chirale alcohol of Mosher's zuurchloride), daarbij de diastereo-isomeren scheidend en de individuele diastereo-isomeren omzettend (bv. hydrolyserend) tot de corresponderende zuivere enantiomeren. Ook kunnen sommige van de verbindingen van de onderhavige uitvinding atropisomeren (bv. gesubstitueerde biarylen) zijn, en worden beschouwd als een deel van deze uitvinding. Enantiomeren kunnen ook worden gescheiden door middel van gebruik van een chirale HPLC-kolom.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen zowel in niet-gesolvateerde als gesolvateerde vormen voorkomen met farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelen zoals water, ethanol en dergelijke, en het wordt bedoeld dat de uitvinding zowel gesolvateerde als niet-gesolvateerde vormen omvat.

Het is ook mogelijk dat de tussenproducten en verbindingen van de onderhavige uitvinding in verschillende tautomere vormen kunnen voorkomen, en al zulke vormen vallen binnen de omvang van de uitvinding. De term "tautomeer" of "tautomere vorm" verwijst naar structurele isomeren met verschillende energieën, die onderling verwisselbaar zijn

via een barrière van lage energie. Protontautomeren (ook bekend als prototrope tautomeren) omvatten bijvoorbeeld onderlinge verwisselingen via migratie van een proton, zoals keto-enol- en imine-enamine-isomerisaties. Een specifiek voorbeeld van een protontautomeer is de imidazoolrest waar het proton tussen de twee ringstikstoffen kan migreren. Valentietautomeren omvatten onderlinge verwisselingen door middel van reorganisatie van sommige van de verbindende elektronen.

De onderhavige uitvinding omvat ook isotopisch-gemerkte verbindingen van de onderhavige uitvinding (inclusief tussenproducten) die identiek zijn aan die welke hierin worden geciteerd, ware het niet voor het feit dat één of meer atomen zijn vervangen door een atoom met een atoommassa of massagetal dat verschillend is van de atoommassa of het massagetal die/dat gewoonlijk in de natuur wordt gevonden. Voorbeelden van isotopen die kunnen worden geïncorporeerd in de tussenproducten of verbindingen van de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, koolstof, stikstof, zuurstof, fosfor, zwavel, fluor, jood en chloor, zoals respectievelijk ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I en ^{36}Cl .

Bepaalde isotopisch-gemerkte verbindingen van de onderhavige uitvinding (bv. die welke zijn gemerkt met ^3H en ^{14}C) zijn bruikbaar bij bepalingen van weefselverdeling van verbinding en/of substraat. Getritieerde (i.e. ^3H) en koolstof-14 (i.e. ^{14}C)-isotopen hebben in het bijzonder de voorkeur wegens hun gemak van bereiding en waarneembaarheid. Verder kan substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium (i.e. ^2H) bepaalde therapeutische voordelen verschaffen, voortkomend uit hogere metabolische stabiliteit (bv. verhoogde in vivo halfwaardetijd of verlaagde doseringsvereisten), en kunnen daarom in sommige gevallen de voorkeur hebben. Positron-emitterende isotopen zoals ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C en ^{18}F zijn bruikbaar voor positronemissietomografie (PET)-studies om receptorbezetting door substraat te onderzoeken. Isotopisch gemerkte verbindingen van de on-

derhavige uitvinding kunnen gewoonlijk worden bereid door middel van het volgen van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn beschreven in de Schema's en/of in de Voorbeelden hier beneden, door middel van het in de plaats laten treden van een isotopisch gemerkt reagens voor een niet-isotopisch gemerkt reagens.

Verbindingen van de onderhavige uitvinding zijn bruikbaar voor het behandelen van ziekten, aandoeningen en stoornissen die worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor-antagonisten: daarom is een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding een farmaceutisch preparaat dat een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding en een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) excipiënt, verdunningsmiddel of drager bevat.

Een kenmerkend preparaat wordt bereid door middel van het mengen van een verbinding van de onderhavige uitvinding en een drager, verdunningsmiddel of excipiënt. Geschikte dragers, verdunningsmiddelen en excipiënten zijn voor de gemiddelde vakman algemeen bekend, en omvatten materialen zoals koolhydraten, wassen, in water oplosbare en/of opzwellbare polymeren, hydrofiele of hydrofobe materialen, gelatine, oliën, oplosmiddelen, water en dergelijke. De/het specifieke drager, verdunningsmiddel of excipiënt die/dat wordt gebruikt, zal afhangen van de middelen en het doel waarvoor de verbinding van de onderhavige uitvinding wordt toegepast. Oplosmiddelen worden gewoonlijk gekozen, gebaseerd op oplosmiddelen waarvan door de gemiddelde vakman wordt erkend dat ze veilig zijn (GRAS) om aan een zoogdier te worden toegediend. Gewoonlijk zijn veilige oplosmiddelen niet-toxische, waterige oplosmiddelen zoals water en andere niet-toxische oplosmiddelen die oplosbaar of mengbaar zijn in water. Geschikte waterige oplosmiddelen omvatten water, ethanol, propyleenglycol, polyethyleenglycolen (bv. PEG400, PEG300) etc., en mengsels daarvan. De preparaten kunnen ook één of meer buffers, stabiliserende agentia, oppervlakteactieve stoffen, bevochtigt-

gingsmiddelen, smeermiddelen, emulgatoren, suspenderende agentia, conserveringsmiddelen, antioxidanten, ondoorzichtig makende agentia, glijmiddelen, hulpstoffen voor het bewerken, kleurstoffen, zoetmiddelen, parfumeermiddelen, 5 smaakstoffen en andere bekende additieven omvatten, waardoor een elegante presentatie van het geneesmiddel (i.e. een verbinding van de onderhavige uitvinding of farmaceutisch preparaat daarvan) of hulpstof bij de vervaardiging van het farmaceutische product (i.e. geneesmiddel) wordt 10 verschaft.

De preparaten kunnen worden bereid met gebruikmaking van conventionele oplossings- en mengwerkwijzen. De stof van bulk-geneesmiddel (i.e. verbinding van de onderhavige uitvinding of gestabiliseerde vorm van de verbinding (bv. 15 complex met een cyclodextrinederivaat of ander bekend agens tot het vormen van een complex)) wordt bijvoorbeeld opgelost in een geschikt oplosmiddel in de aanwezigheid van één of meer van de excipiënten die boven zijn beschreven. De oplossingssnelheid van slecht in water oplosbare 20 verbindingen kan worden verhoogd door middel van het gebruik van een gesproeidroogde dispersie, zoals die welke zijn beschreven door Takeuchi, H., et al. in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method 25 and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987).

De verbinding van de onderhavige uitvinding wordt kenmerkend samengesteld tot farmaceutische doseringsvormen, waardoor een gemakkelijk beheersbare dosering van het 30 geneesmiddel wordt verschaft en waardoor de patiënt een elegant en gemakkelijk hanteerbaar product wordt gegeven.

Het farmaceutische preparaat (of de samenstelling) voor toepassing kan worden verpakt op een verscheidenheid aan manieren, afhankelijk van de werkwijze die wordt ge- 35 bruikt voor het toedienen van het geneesmiddel. Gewoonlijk omvat een artikel voor distributie een houder met daarin geplaatst de farmaceutische samenstelling in een geschikte

vorm. Geschikte houders zijn voor de gemiddelde vakman algemeen bekend en omvatten materialen zoals flessen (plastic en glas), sachets, ampullen, plastic zakken, metalen cilinders en dergelijke. De houder kan ook een assemblage bevatten die bestand is tegen knoeierij, om indiscrete toegang tot de inhoud van het pakket te voorkomen. Bovendien heeft de houder een label daarop geplaatst dat de inhoud van de houder beschrijft. Het label kan ook geschikte waarschuwingen bevatten.

De onderhavige uitvinding verschaft verder een werkwijze voor het bij een dier behandelen van ziekten, aandoeningen en/of stoornissen die worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor-antagonisten, die het toedienen aan een dier, dat dergelijke behandeling nodig heeft, van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding, of een farmaceutisch preparaat dat een effectieve hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding en een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) excipiënt, verdunningsmiddel of drager bevat, omvat. De werkwijze is in het bijzonder bruikbaar voor het behandelen van ziekten, aandoeningen en/of stoornissen die worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor (in het bijzonder CB1-receptor)-antagonisten.

Vorbereidende onderzoeken hebben aangegeven dat de volgende ziekten, aandoeningen en/of stoornissen worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor-antagonisten: eetstoornissen (bv. eetbui-stoornis, anorexia en boulimia), gewichtsverlies of -beheersing (bv. afname in calorie- of voedselopname, en/of eetlustonderdrukking), zwaarlijvigheid, depressie, atypische depressie, bipolaire stoornissen, psychosen, schizofrenie, gedragsverslavingen, onderdrukking van beloningsgerelateerde gedragingen (bv. geconditioneerde plaatsvermijding, zoals onderdrukking van cocaïne- en morfine-geïnduceerde geconditioneerde plaatsvoorkeur), drugs/alcoholmisbruik, verslavende stoornissen, impulsiviteit, alcoholisme (bv. alcoholmisbruik, -verslaving en/of -afhankelijkheid, inclusief behandeling

voor abstinentie, vermindering van hunkering en recidive-
preventie van alcoholopname), tabaksmisbruik (bv. versla-
ving aan, beëindiging van en/of afhankelijkheid van roken,
inclusief behandeling voor vermindering van hunkering en
5 recidive-preventie van het roken van tabak), dementie
(waaronder geheugenverlies, ziekte van Alzheimer, dementie
van veroudering, vasculaire dementie, milde cognitieve
verslechtering, leeftijdsgerelateerde cognitieve achter-
uitgang en milde neurocognitieve stoornis), sexuele dys-
10 functie bij mannen (bv. erectiel probleem), attaque-
stoornissen, epilepsie, ontsteking, gastro-intestinale
stoornissen (bv. dysfunctie van gastro-intestinale motili-
teit of intestinale voortstuwing), aandachtstekortstoornis
(ADD, inclusief aandachtstekortstoornis met hyperactivi-
15 teit (ADHD)), ziekte van Parkinson en type II-diabetes.

Dienovereenkomstig zijn de verbindingen van de onder-
havige uitvinding die hierin worden beschreven, bruikbaar
bij het behandelen van ziekten, aandoeningen of stoornis-
sen die worden gemoduleerd door cannabinoïdreceptor-
20 antagonisten. Dientengevolge kunnen de verbindingen van de
onderhavige uitvinding (inclusief de preparaten en werk-
wijzen die daarin worden gebruikt) worden gebruikt bij de
vervaardiging van een geneesmiddel voor de hierin beschre-
ven therapeutische toepassingen.

25 Andere ziekten, aandoeningen en/of stoornissen waar-
voor cannabinoïdreceptor-antagonisten effectief kunnen
zijn, omvatten: premenstrueel syndroom of late luteale fa-
se-syndroom, migraines, paniekstoornis, angst, posttrauma-
tisch syndroom, sociale fobie, cognitieve verslechtering
30 bij individuen die niet dement zijn, niet-amnestische,
milde cognitieve verslechtering, postoperatieve cognitieve
achteruitgang, stoornissen die zijn geassocieerd met im-
pulsieve gedragingen (zoals ontwrichtende gedragsstoornis-
sen (bv. angst/depressie, uitvoerende functie-verbetering,
35 ticstoornissen, stoornis van gedraging en/of oppositionele
opstandigheidsstoornis), volwassen persoonlijkheidsstoor-
nissen (bv. borderline persoonlijkheidsstoornis en antiso-

ciale persoonlijkheidsstoornis), ziekten die zijn geassocieerd met impulsieve gedragingen (bv. drugs/alcoholmisbruik, parafilieën en automutilatie), en impulsbeheersingsstoornissen (bv. intermitterende opvliegende stoornis, kleptomanie, pyromanie, pathologisch gokken, en trichotillomanie)), obsessieve-compulsieve stoornis, chronisch moeheidssyndroom, seksuele dysfunctie bij mannen (bv. voortijdige ejaculatie), seksuele dysfunctie bij vrouwen, stoornissen van slaap (bv. slaapapneu), autisme, mutisme, neurodegeneratieve bewegingsstoornissen, ruggenmergletsel, beschadiging van het centraal zenuwstelsel (bv. trauma), beroerte, neurodegeneratieve ziekten of toxische of infectieuze CNS-ziekten (bv. encephalitis of meningitis), cardiovasculaire stoornissen (bv. trombose), en diabetes.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen aan een patiënt worden toegediend bij doseringsniveau's in het traject van ongeveer 0,7 mg tot ongeveer 7.000 mg per dag. Voor een normale volwassen mens met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg is een dosering in het traject van ongeveer 0,01 mg tot ongeveer 100 mg per kilogram lichaamsgewicht kenmerkend toereikend. Enige variabiliteit in het algemene doseringstraject kan echter worden vereist, afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt die wordt behandeld, de bedoelde route van toediening, de specifieke verbinding die wordt toegediend, en dergelijke. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een specifieke patiënt is goed bevat binnen de grenzen van de bekwaamheid van de gemiddelde vakman, die het voordeel van de onderhavige beschrijving heeft. Het wordt ook opgemerkt dat de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden gebruikt in preparaten van voortdurende afgifte, beheerste afgifte en vertraagde afgifte, welke vormen voor de gemiddelde vakman ook algemeen bekend zijn.

De verbindingen van deze uitvinding kunnen ook worden gebruikt in combinatie met andere farmaceutische agentia voor de behandeling van de ziekten, aandoeningen en/of

stoornissen die hierin zijn beschreven. Daarom worden ook werkwijzen voor behandeling verschaft die het toedienen van verbindingen van de onderhavige uitvinding in combinatie met andere farmaceutische agentia omvatten. Geschikte farmaceutische agentia die in combinatie met de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden gebruikt, omvatten anti-zwaarlijvigheidsagentia zoals apolipoproteïne-B-afscheiding/microsomaal triglycerideoverbrengings-eiwit [apolipoproteïne-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein] (apo-B/MTP)-remmers, 11 β -hydroxysteroid-dehydrogenase-1 (11 β -HSD-type 1)-remmers, peptide YY₃₋₃₆ of analoga daarvan, MCR-4-agonisten, cholecystokinine-A (CCK-A)-agonisten, monoamineheropnameremmers (zoals sibutramine), sympathicomimetische agentia, β_3 -adrenerge receptor-agonisten, dopamine-agonisten (zoals bromocriptine), melanocytstimulerend hormoon-receptor-analoga, 5HT_{2c}-agonisten, melanineconcentrerend hormoon-antagonisten, leptine (het OB-eiwit), leptine-analoga, leptinereceptor-agonisten, galanine-antagonisten, lipaseremmers (zoals tetrahydrolipstatine, i.e. orlistat), anorectische agentia (zoals een bombesine-agonist), Neuropeptide-Y-antagonisten, thyromimetische agentia, dehydro-epiandrosteron of een analogon daarvan, glucocorticoïdreceptor-agonisten of -antagonisten, orexinereceptor-antagonisten, glucagonachtig peptide-1-receptor-agonisten, ciliaire neurotrofe factoren (zoals AxokineTM, verkrijgbaar bij Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY en Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), humane agouti-gerelateerde eiwitten (AGRP), ghrelinereceptor-antagonisten, histamine 3-receptor-antagonisten of -inverse agonisten, neuromedine U-receptor-agonisten, en dergelijke. Andere anti-zwaarlijvigheidsagentia, waaronder de voorkeursagentia die hierbeneden zijn uiteengezet, zijn voor de gemiddelde vakman algemeen bekend, of zullen gemakkelijk duidelijk zijn in het licht van de onderhavige beschrijving.

Anti-zwaarlijvigheidsagentia die zijn gekozen uit de groep bestaande uit orlistat, sibutramine, bromocriptine,

efedrine, leptine, pseudo-efedrine, en peptide YY₃₋₃₆ of een analogon daarvan, hebben in het bijzonder de voorkeur. Bij voorkeur worden verbindingen van de onderhavige uitvinding en combinatietherapieën in combinatie met lichaams oefening en een verstandig dieet toegediend.

Representatieve anti-zwaarlijvigheidsagentia voor gebruik in de combinaties, farmaceutische preparaten en werkwijzen van de uitvinding kunnen worden bereid met gebruikmaking van werkwijzen die voor de gemiddelde vakman bekend zijn, bijvoorbeeld sibutramine kan worden bereid zoals beschreven in Amerikaans octrooi 4,929,629; bromocriptine kan worden bereid zoals beschreven in Amerikaanse octrooien 3,752,814 en 3,752,888; orlistat kan worden bereid zoals beschreven in Amerikaanse octrooien 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917 en 5,643,874; en PYY₃₋₃₆ (inclusief analoga) kan worden bereid zoals beschreven in Amerikaanse Publicatie 2002/0141985 en WO 03/027637. Alle boven geciteerde referenties worden hier bij referentie opgenomen.

Andere geschikte farmaceutische agentia die in combinatie met de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden toegediend, omvatten agentia die zijn ontworpen om tabaksmisbruik te behandelen (bv. gedeeltelijke agonisten van nicotinereceptor, bupropionhypochloride (ook bekend onder de handelsnaam ZybanTM) en nicotinevervangingstherapieën), agentia om erectiele dysfunctie te behandelen (bv. dopaminerge agentia, zoals apomorfine), ADD/ADHD-agentia (bv. RitalinTM, StratteraTM, ConcertaTM en AdderallTM), en agentia om alcoholisme te behandelen, zoals opioïd-antagonisten (bv. naltrexon (ook bekend onder de handelsnaam ReViaTM) en nalmeleen), disulfiram (ook bekend onder de handelsnaam AntabuseTM) en acamprosaat (ook bekend onder de handelsnaam CampralTM). Bovendien kunnen agentia voor het verminderen van alcoholonthoudingssymptomen ook samen worden toegediend, zoals benzodiazepinen, beta-blokkeerders, clonidine, carbamazepine, pregabaline en gabapentine (NeurontinTM). Behandeling voor alcoholisme wordt bij voorkeur toegediend in combinatie met gedragstherapie,

waaronder dergelijke componenten als therapie voor motivatieverhoging, cognitieve gedragstherapie, en verwijzing naar zelfhulpgroepen, waaronder Alcohol Anonymous (AA).

Andere farmaceutische agentia die bruikbaar kunnen
 5 zijn, omvatten antihypertensieagentia; ontstekingsremmende middelen (bv. COX-2-remmers); antidepressiva (bv. fluoxetine-hydrochloride (ProzacTM)); agentia voor cognitieve verbetering (bv. donepezil-hydrochloride (AirceptTM) en andere acetylcholinesteraseremmers); neurobeschermende agentia
 10 tia (bv. memantine); antipsychotische medicijnen (bv. ziprasidon (GeodonTM), risperidon (RisperdalTM) en olanzapine (ZyprexaTM)); insuline en insuline-analoga (bv. LysPro-insuline); GLP-1 (7-37) (insulinotropine) en GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonylureums en analoga daarvan: chloorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide[®], glimepiride, repaglinide, meglitinide;
 15 biguaniden: metformine, fenformine, buformine; α 2-antagonisten en imidazolen: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; andere insuline-secretagoga: linoglitride, A-4166; glitazonen: ciglitazon, Actos[®] (pioglitazon), englitazon, troglitazon, darglitazon, Avandia[®] (BRL49653); vetzuoxydatieremmers: clo-moxir, etomoxir; α -glucosidaseremmers: acarbose, miglitol, emiglitaat, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-
 20 73,945; β -agonisten: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; fosfodiësteraseremmers: L-386,398; lipideverlagende agentia: benfluorex: fenfluramine; vanadaat en vanadiumcomplexen (bv. Naglivan[®]) en peroxovanadiumcomplexen; amyline-antagonisten; glucagon-antagonisten; gluconeogeneseremmers; somatostatine-analoga; antilipolytische agentia: nicotinezuur, acipimox, WAG 994, pramlintide (SymlinTM), AC 2993, nateglinide, aldosereductaseremmers (bv. zopolrestat), glycogeenfosforylaseremmers, sorbitol-dehydrogenaseremmers, natrium-waterstofuitwisselaar-type 1
 30 (NHE-1)-remmers en/of cholesterolbiosyntheseremmers of cholesterolabsorptieremmers, in het bijzonder een HMG-CoA-reductaseremmer (bv. atorvastatine of het hemicalciumzout

daarvan), of een HMG-CoA-synthaseremmer, of een HMG-CoA-reductase- of -synthase-genexpressieremmer, een CETP-remmer, een agens dat het sekwestreren van galzuur bevordert, een fibraat, een ACAT-remmer, een squaleensynthetaseremmer, een antioxidant of niacine. De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen ook worden toegediend in combinatie met een natuurlijk vóórkomende verbinding die zo werkt dat plasmacholesterolniveau's worden verlaagd. Dergelijke natuurlijk vóórkomende verbindingen worden gewoonlijk nutraceutica genoemd en omvatten bijvoorbeeld knoflookextract, *Hoodia*-plantenextracten en niacine.

De dosering van het bijkomende farmaceutische agens zal ook gewoonlijk afhangen van een aantal factoren, waaronder de gezondheid van de patiënt die wordt behandeld, de gewenste mate van behandeling, de aard en soort van samenvallende therapie, indien die er is, en de frequentie van behandeling en de aard van het gewenste effect. Gewoonlijk is het doseringstraject van een anti-zwaarlijvigheidsagens in het traject van ongeveer 0,001 mg tot ongeveer 100 mg per kilogram lichaamsgewicht van het individu per dag, bij voorkeur van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 10 mg per kilogram lichaamsgewicht van het individu per dag. Enige variabiliteit in het algemene doseringstraject kan echter ook vereist zijn, afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt die wordt behandeld, de bedoelde route van toediening, het specifieke anti-zwaarlijvigheidsagens dat wordt toegediend, en dergelijke. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een specifieke patiënt is ook goed bevat binnen de grenzen van de bekwaamheid van de gemiddelde vakman, die het voordeel van de onderhavige beschrijving heeft.

Volgens de werkwijzen van de uitvinding wordt een verbinding van de onderhavige uitvinding of een combinatie van een verbinding van de onderhavige uitvinding en ten minste één bijkomend farmaceutisch agens, aan een patiënt toegediend die dergelijke behandeling nodig heeft, bij voorkeur in de vorm van een farmaceutisch preparaat. In

het combinatie-aspect van de uitvinding kunnen de verbinding van de onderhavige uitvinding en ten minste één ander farmaceutisch agens ofwel afzonderlijk, ofwel in het farmaceutische preparaat dat beide bevat, worden toegediend.

5 Het heeft gewoonlijk de voorkeur dat dergelijke toediening oraal is. Indien de patiënt die wordt behandeld echter niet in staat is om te slikken, of orale toediening is op een andere manier verslechterd of ongewenst, dan kan parenterale of transdermale toediening geschikt zijn.

10 Volgens de werkwijzen van de uitvinding kan, wanneer een combinatie van een verbinding van de onderhavige uitvinding en ten minste één ander farmaceutisch agens samen worden toegediend, dergelijke toediening opeenvolgend in de tijd of gelijktijdig zijn, waarbij de gelijktijdige
15 werkwijze gewoonlijk de voorkeur heeft. Voor opeenvolgende toediening kunnen een verbinding van de onderhavige uitvinding en het bijkomende farmaceutische agens in een willekeurige volgorde worden toegediend. Het heeft in het algemeen de voorkeur dat dergelijke toediening oraal is. Het
20 heeft in het bijzonder de voorkeur dat dergelijke toediening oraal en gelijktijdig is. Wanneer een verbinding van de onderhavige uitvinding en het bijkomende farmaceutische agens opeenvolgend worden toegediend, kan de toediening van ieder met behulp van dezelfde of met behulp van verschillende werkwijzen geschieden.
25

Volgens de werkwijzen van de uitvinding wordt een verbinding van de onderhavige uitvinding of een combinatie van een verbinding van de onderhavige uitvinding en ten minste één bijkomend farmaceutisch agens (hierin "combinatie" genoemd) bij voorkeur toegediend in de vorm van een
30 farmaceutisch preparaat. Dienovereenkomstig kan een verbinding van de onderhavige uitvinding of een combinatie afzonderlijk of samen in een willekeurige conventionele orale, rectale, transdermale, parenterale, (bv. intraveneuze, intramusculaire of subcutane) intracisternale, intravaginale, intraperitoneale, intravesicale, lokale (bij-
35

voorbeeld poeder, zalf of druppel) of buccale of nasale doseringsvorm aan een patiënt worden toegediend.

Preparaten die geschikt zijn voor parenterale injectie omvatten gewoonlijk farmaceutisch aanvaardbare, steriele waterige of niet-waterige oplossingen, dispersies, suspensies of emulsies, en steriele poeders voor het oplossen tot steriele injecteerbare oplossingen of dispersies. Voorbeelden van geschikte waterige en niet-waterige dragers, verdunningsmiddelen, oplosmiddelen of vehiculi omvatten water, ethanol, polyolen (propyleenglycol, polyethyleenglycol, glycerol en dergelijke), geschikte mengsels daarvan, plantaardige oliën (zoals olijfolie) en injecteerbare organische esters zoals ethyloleaat. De juiste vloeibaarheid kan worden gehandhaafd door middel van bijvoorbeeld het gebruik van een bekleding zoals lecithine, door middel van de handhaving van de vereiste partikelgrootte in het geval van dispersies en door middel van het gebruik van oppervlakteactieve stoffen.

Deze preparaten kunnen ook adjuvantia bevatten, zoals conserverings-, bevochtigings-, emulgerende en dispergerende agentia. Preventie van micro-organisme-verontreiniging van de preparaten kan worden bewerkstelligd met verschillende antibacteriële en schimmelwerende agentia, bijvoorbeeld parabenen, chloorbutanol, fenol, sorbinezuur en dergelijke. Het kan ook wenselijk zijn om isotone agentia mede op te nemen, bijvoorbeeld suikers, natriumchloride en dergelijke. Verlengde absorptie van injecteerbare farmaceutische preparaten kan worden bewerkstelligd door middel van het gebruik van agentia die in staat zijn tot het vertragen van absorptie, bijvoorbeeld aluminiummonostearaat en gelatine.

Vaste doseringsvormen voor orale toediening omvatten capsules, tabletten, poeders en korreltjes. In dergelijke vaste doseringsvormen wordt een verbinding van de onderhavige uitvinding of een combinatie vermengd met ten minste één inert, gebruikelijk farmaceutisch excipiënt (of draager) zoals natriumcitraat of dicalciumfosfaat, of (a) vul-

middelen of toevoegmiddelen (bv. zetmelen, lactose, sucrose, mannitol, kiezelzuur en dergelijke); (b) bindmiddelen (bv. carboxymethylcellulose, alginaten, gelatine, polyvinylpyrrolidon, sucrose, Arabische gom en dergelijke); (c) humectanten (bv. glycerol en dergelijke); (d) middelen voor het laten desintegreren (bv. agar-agar, calciumcarbonaat, aardappel- of tapioca-zetmeel, alginezuur, bepaalde complexe silicaten, natriumcarbonaat en dergelijke); (e) oplosingsvertragers (bv. paraffine en dergelijke); (f) absorptieversnellers (bv. quaternair ammonium-verbindingen en dergelijke); (g) bevochtigingsmiddelen (bv. cetylalcohol, glycerolmonostearaat en dergelijke); (h) adsorptiemiddelen (bv. kaolien, bentoniet en dergelijke); en/of (i) smeermiddelen (bv. talk, calciumstearaat, magnesiumstearaat, vaste polyethyleenglycolen, natriumlaurylsulfaat en dergelijke). In het geval van capsules en tabletten kunnen de doseringsvormen ook bufferende agentia bevatten.

Vaste preparaten van een vergelijkbaar type kunnen ook worden gebruikt als vulmiddelen in zachte of harde, gevulde gelatinecapsules, met gebruikmaking van zowel zulke excipiënten als lactose of melksuiker als polyethyleenglycolen met hoog molecuulgewicht, en dergelijke.

Vaste doseringsvormen zoals tabletten, dragees, capsules en korreltjes kunnen worden bereid met bekledingen en omhulsels, zoals enterische bekledingen en andere die in de techniek algemeen bekend zijn. Zij kunnen ook troebel makende agentia bevatten, en kunnen ook van zo'n samenstelling zijn dat zij de verbinding van de onderhavige uitvinding en/of het bijkomende farmaceutische agens op een vertraagde manier afgeven. Voorbeelden van inbeddende samenstellingen die kunnen worden gebruikt, zijn polymere stoffen en wassen. Het geneesmiddel kan ook in micro-geïnjecteerde vorm zijn, indien geschikt, met één of meer van de bovengenoemde excipiënten.

Vloeibare doseringsvormen voor orale toediening omvatten farmaceutisch aanvaardbare emulsies, oplossingen, suspensies, siropen en elixers. Naast de verbinding van de

onderhavige uitvinding of de combinatie kan de vloeibare doseringsvorm inerte verdunningsmiddelen bevatten die in de techniek gewoonlijk gebruikt worden, zoals water of andere oplosmiddelen, agentia voor het oplosbaar maken en
5 emulgatoren, zoals bijvoorbeeld ethylalcohol, isopropylalcohol, ethylcarbonaat, ethylacetaat, benzylalcohol, benzylbenzoaat, propyleenglycol, 1,3-butyleenglycol, dimethylformamide, oliën (bv. katoenzaadolie, aardnootolie, maïskiemolie, olijfolie, wonderolie, sesamzaadolie en dergelijke), glycerol, tetrahydrofurfurylalcohol, polyethyleenglycolen en vetzuuresters van sorbitan, of mengsels van deze stoffen, en dergelijke.

Naast dergelijke inerte verdunningsmiddelen kan het preparaat ook adjuvantia bevatten, zoals bevochtigingsmiddelen, emulgerende en suspenderende agentia, zoetmakende,
15 op smaak brengende en parfumerende agentia.

Suspensies kunnen verder, naast de verbinding van de onderhavige uitvinding of de combinatie, suspenderende agentia bevatten, bv. geëthoxyleerde isostearylalcoholen,
20 polyoxyethyleensorbitol en sorbitanesters, microkristallijnen cellulose, aluminiummetahydroxide, bentoniet, agar-agar en dragant, of mengsels van deze stoffen, en dergelijke.

Preparaten voor rectale of vaginale toediening omvatten bij voorkeur zetpillen, die kunnen worden bereid door middel van het mengen van een verbinding van de onderhavige uitvinding of een combinatie met geschikte, niet-irriterende excipiënten of dragers, zoals cacaoboter, polyethyleenglycol of een zetpilwas, die vast zijn bij gewone kamertemperatuur maar vloeibaar bij lichaamstemperatuur, en daarom smelten in het rectum of de vaginale holte, daardoor de actieve component(en) afgevend.

Doseringsvormen voor topische toediening van de verbindingen van de onderhavige uitvinding en combinaties van de verbindingen van de onderhavige uitvinding met anti-zwaarlijvigheidsagentia, kunnen zalven, poeders, spray's en te inhaleren medicijnen omvatten. De geneesmiddelen

worden onder steriele omstandigheid vermengd met een farmaceutisch aanvaardbare drager en willekeurige conserveringsmiddelen, buffers of drijfgassen die vereist kunnen zijn. Het wordt bedoeld dat oculaire preparaten, oogzalven, poeders en oplossingen ook onder de onderhavige uitvinding vallen.

De volgende paragrafen beschrijven karakteristieke preparaten, doseringen etc. die bruikbaar zijn voor niet-humane dieren. De toediening van de verbindingen van de onderhavige uitvinding en combinaties van de verbindingen van de onderhavige uitvinding met anti-zwaarlijvigheidsagentia, kan oraal of niet-oraal (bv. door middel van injectie) worden bewerkstelligd.

Een hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding of combinatie van een verbinding van de onderhavige uitvinding met een anti-zwaarlijvigheidsagens wordt zodanig toegediend dat een effectieve dosis wordt ontvangen. Gewoonlijk is een dagelijkse dosis, die oraal aan een dier wordt toegediend, tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 1.000 mg/kg lichaamsgewicht, bij voorkeur tussen ongeveer 0,01 en ongeveer 300 mg/kg lichaamsgewicht.

Een verbinding van de onderhavige uitvinding (of combinatie) kan op geschikte wijze in het drinkwater worden gedragen, zodat een therapeutische dosering van de verbinding met de dagelijkse waterbevoorrading wordt opgenomen. De verbinding kan direct in drinkwater worden gedoseerd, bij voorkeur in de vorm van een vloeibaar, in water oplosbaar concentraat (zoals een waterige oplossing van een in water oplosbaar zout).

Een verbinding van de onderhavige uitvinding (of combinatie) kan ook op geschikte wijze direct aan de voeding worden toegevoegd, als zodanig, of in de vorm van een dierenvoedingsaanvulling, ook een premix of concentraat genoemd. Een premix of concentraat van de verbinding in een drager wordt meer gewoonlijk gebruikt voor de insluiting van het agens in de voeding. Geschikte dragers zijn vloeibaar of vast, zoals gewenst, zoals water, verschillende

melen zoals alfalfameel, sojaboonmeel, katoenzaadoliemeel, lijnzaadoliemeel, maïskolfmeel en maïsmeel, melasse, ureum, beendermeel, en minerale mixen zoals die gewoonlijk worden gebruikt in gevogeltevoedingen. Een in het bijzonder effectieve drager is de respectieve dierenvoeding zelf; dat wil zeggen, een klein gedeelte van dergelijke voeding. De drager vergemakkelijkt uniforme verdeling van de verbinding in de afgewerkte voeding waarmee de premix wordt gemengd. Bij voorkeur wordt de verbinding grondig in de premix, en vervolgens de voeding, gemengd. In dit opzicht kan de verbinding worden gedispergeerd of opgelost in een geschikt olieachtig vehiculum zoals sojaboonolie, maïsolie, katoenzaadolie en dergelijke, of in een vluchtig organisch oplosmiddel, en vervolgens met de drager gemengd. Het zal worden erkend dat de aandelen van verbinding in het concentraat in staat zijn tot brede variatie, aangezien de hoeveelheid van de verbinding in de afgewerkte voeding kan worden bijgesteld door middel van het mengen van het juiste aandeel van premix met de voeding, waardoor een gewenst niveau van verbinding wordt verkregen.

Concentraten met hoge kracht kunnen door de voedingsfabrikant worden gemengd met een proteïneachtige drager zoals sojaboonoliemeel en andere melen, zoals boven beschreven, waardoor geconcentreerde aanvullingen worden geproduceerd die geschikt zijn voor het direct aan dieren voeren. In dergelijke gevallen is het de dieren toegestaan om het gebruikelijke voedsel te consumeren. Alternatief kunnen dergelijke geconcentreerde aanvullingen direct aan de voeding worden toegevoegd om een wat betreft voeding uitgebalanceerde, afgewerkte voeding te produceren die een therapeutisch effectief niveau van een verbinding van de onderhavige uitvinding bevat. De mengsels worden grondig gemengd met behulp van standaardwerkweisen, zoals in een "twin shell blender", om homogeniteit te garanderen.

Indien de aanvulling wordt gebruikt als een topdressing voor de voeding, dan helpt het evenzo om uniformiteit

van verdeling van de verbinding over de bovenkant van de gedresseerde voeding te garanderen.

Drinkwater en voeding die effectief zijn voor het verhogen van afzetting van mager vlees en voor het verbeteren van de verhouding van mager vlees tot vet, worden
5 gewoonlijk bereid door middel van het mengen van een verbinding van de onderhavige uitvinding met een toereikende hoeveelheid dierenvoeding, waardoor van ongeveer 10^{-3} tot ongeveer 500 ppm van de verbinding in de voeding of het
10 water wordt verschaft.

De geneeskrachtig gemaakte varkens-, rundvee-, schapen- en geitenvoeding die de voorkeur hebben, bevatten gewoonlijk van ongeveer 1 tot ongeveer 400 gram van een verbinding van de onderhavige uitvinding (of combinatie) per
15 ton voeding, waarbij de optimale hoeveelheid voor deze dieren gewoonlijk ongeveer 50 tot ongeveer 300 gram per ton voeding is.

De gevogelte- en huisdierenvoedingen die de voorkeur hebben, bevatten gewoonlijk ongeveer 1 tot ongeveer 400
20 gram en bij voorkeur ongeveer 10 tot ongeveer 400 gram van een verbinding van de onderhavige uitvinding (of combinatie) per ton voeding.

Voor parenterale toediening bij dieren, kunnen de verbindingen van de onderhavige uitvinding (of combinatie)
25 worden bereid in de vorm van een pasta of een pellet en toegediend als een implantaat, gewoonlijk onder de huid van het hoofd of oor van het dier waarin een verhoging in afzetting van mager vlees en verbetering in verhouding van mager vlees tot vet wordt nagestreefd.

30 Gewoonlijk impliceert parenterale toediening injectie van een toereikende hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding (of combinatie), waardoor het dier wordt voorzien van ongeveer 0,01 tot ongeveer 20 mg/kg/dag van lichaamsgewicht van het geneesmiddel. De voorkeursdosering voor gevogelte, varkens, rundvee, schapen, geiten
35 en huisdieren bevindt zich in het traject van ongeveer

0,05 tot ongeveer 10 mg/kg/dag van lichaamsgewicht van het geneesmiddel.

Pastapreparaten kunnen worden bereid door middel van het dispergeren van het geneesmiddel in een farmaceutisch
5 aanvaardbare olie zoals pindaolie, sesamolie, maïsolie of iets dergelijks.

Pellets die een effectieve hoeveelheid van een verbinding van de onderhavige uitvinding, farmaceutisch preparaat of combinatie bevatten, kunnen worden bereid door
10 middel van het vermengen van een verbinding van de onderhavige uitvinding of combinatie met een verdunningsmiddel zoals carbowas, carnauba-was en dergelijke, en een smeermiddel, zoals magnesium- of calciumstearaat, kan worden toegevoegd om het proces van pelletiseren te verbeteren.

15 Het wordt natuurlijk erkend dat meer dan één pellet aan een dier kan worden toegediend om het gewenste dosisniveau te bereiken, dat de gewenste verhoging in afzetting van mager vlees en verbetering in verhouding van mager vlees tot vet zal verschaffen. Bovendien kunnen implanta-
20 ten ook periodiek gedurende de behandelingsperiode van het dier worden gemaakt, teneinde het juiste geneesmiddelniveau in het lichaam van het dier te handhaven.

De onderhavige uitvinding heeft verscheidene gunstige veterinaire kenmerken. Voor de huisdiereigenaar of dieren-
25 arts die magerheid wil verhogen en/of ongewenst vet van huisdieren wil afhalen, verschaft de onderhavige uitvinding de middelen waarmee dit kan worden bewerkstelligd. Voor gevogelte-, rund- en varkensfokkers brengt nuttig gebruik van de werkwijze van de onderhavige uitvinding ma-
30 gerdere dieren op die hogere verkoopprijzen uit de vleesindustrie afdwingen.

Uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding worden geïllustreerd aan de hand van de volgende Voorbeelden. Het dient echter te worden begrepen dat de uitvoeringsvor-
35 men van de uitvinding niet beperkt zijn tot de specifieke details van deze Voorbeelden, aangezien andere variaties

daarvan voor de gemiddelde vakman bekend, of in het licht van de onderhavige beschrijving duidelijk, zullen zijn.

VOORBEELDEN

Tenzij anders gespecificeerd, zijn uitgangsmaterialen
5 gewoonlijk verkrijgbaar bij commerciële bronnen zoals Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), en AstraZeneca Pharmaceuticals
10 (London, Engeland).

Algemene experimentele werkwijzen

NMR-spectra werden geregistreerd op een Varian UnityTM 400 (verkrijgbaar bij Varian Inc., Palo Alto, CA) bij kamertemperatuur bij 400 MHz voor proton. Chemische verschuivingen worden uitgedrukt in delen per miljoen (δ), in
15 vergelijking met achterblijvend oplosmiddel als een interne referentie. De piekvormen worden als volgt aangeduid: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, breed singlet; 2s, twee singlets. Massaspectra met chemische ionisatie bij atmosferische druk (APCI) werden
20 verkregen op een FisonsTM Platform II Spectrometer (dragergas: acetonitril: verkrijgbaar bij Micromass Ltd, Manchester, UK). Massaspectra met chemische ionisatie (CI) werden verkregen op een Hewlett-PackardTM 5989-instrument
25 (ammoniakionisatie, PBMS: verkrijgbaar bij Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Massaspectra met elektro spray ionisatie (ES) werden verkregen op een WatersTM ZMD-instrument (dragergas: acetonitril: verkrijgbaar bij Waters Corp., Milford, MA). Waar de intensiteit van chloor-
30 of broom-bevattende ionen wordt beschreven, werd de verwachte intensiteitsverhouding waargenomen (ongeveer 3:1 voor $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -bevattende ionen en 1:1 voor $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -bevattende ionen), en wordt de intensiteit van alleen het ion met lagere massa gegeven. In sommige gevallen worden
35 alleen representatieve ^1H NMR-pieken gegeven. MS-pieken worden voor alle voorbeelden gerapporteerd. Optische rotaties werden bepaald op een PerkinElmerTM 241-polarimeter

(verkrijgbaar bij PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) met gebruikmaking van de natrium D-lijn ($\lambda = 589 \text{ nm}$) bij de aangegeven temperatuur, en worden als volgt gerapporteerd $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentratie ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$), en oplosmiddel.

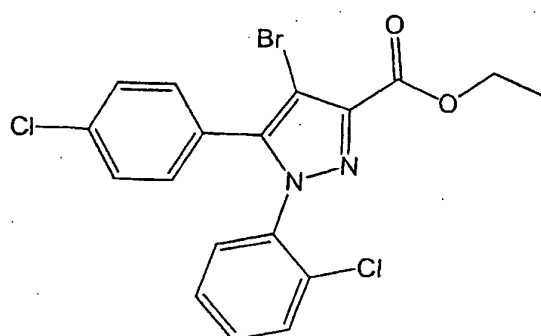
5 Kolomchromatografie werd uitgevoerd met ofwel BakerTM-silicagel (40 μm ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ), ofwel Silica Gel 50 (EM SciencesTM, Gibbstown, NJ) in glazen kolommen of in Flash 40 BiotageTM-kolommen (ISC, Inc., Shelton, CT), onder lage stikstofdruk.

10 De 1,5-gedisubstitueerde 1H-pyrazool-3-carbonzuur-esteruitgangsmaterialen werden bereid met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke zijn beschreven in Amerikaans octrooi 5,624,941 (Voorbeeldnr. 1) voor de bereiding van methyl-1-(2,4-dichloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carboxylaat.

De volgende sectie verschaft representatieve voorbeelden van bruikbare tussenproducten die kunnen worden gebruikt bij de synthese van verbindingen van de onderhavige uitvinding.

20 **Tussenproducten**

Bereiding van tussenproduct 4-broom-5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1a):

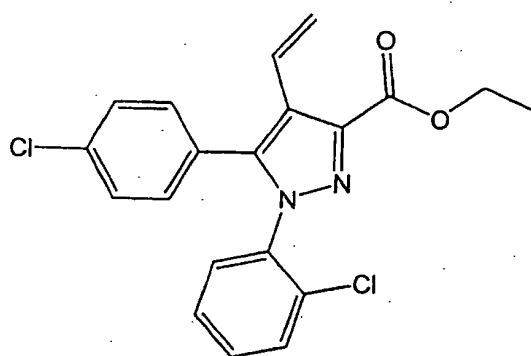


(I-1a)

35 Broom (15 ml, 294 mmol) werd in één portie toegevoegd aan een gekoelde (ijs/water-bad), geroerde oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-

carbonzuurethylester (26,6 g, 73,6 mmol) in azijnzuur (300 ml). Na 45 minuten werd de reactie in vacuo geconcentreerd, de vaste stoffen in diëthylether (100 ml) tot een slurrie gemaakt, gefiltreerd en in vacuo gedroogd, waardoor de titelverbinding (I-1a) als een lichtgeel gekleurde vaste stof, 29,6 g werd opgeleverd.

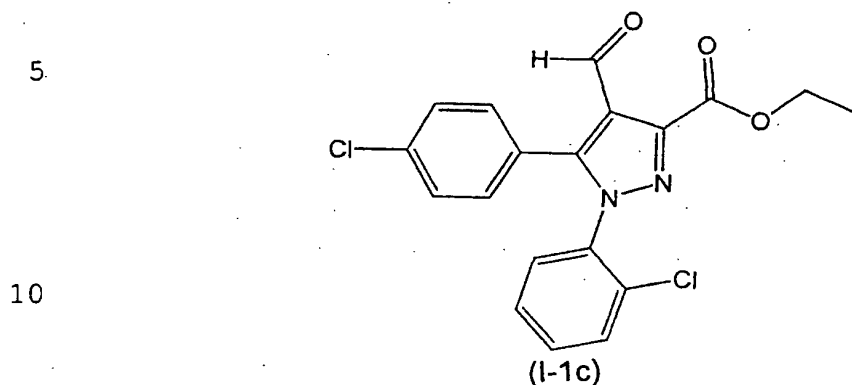
Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-vinyl-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1b):



(I-1b)

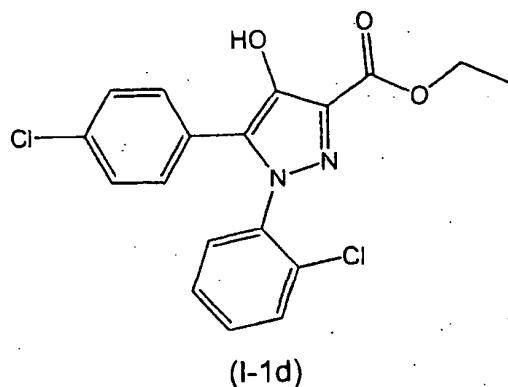
Een oplossing van 4-broom-5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1a (5,2 g, 11,9 mmol), tributylvinyltin (7,0 ml, 23,8 mmol) en tetrakis(trifenylfosfine)palladium (0,7 g, 0,6 mmol) in DMF (12 ml) werd gedurende 18 uur bij 110°C verhit. De donkere oplossing werd afgekoeld, verdeeld tussen ethylether/water, de organische laag werd gewassen met pekkel, gedroogd (Na₂SO₄) en in vacuo geconcentreerd, waardoor een half-vaste stof werd opgeleverd. Deze half-vaste stof werd geroerd met cyclohexanen (35 ml) en gefiltreerd, waardoor de titelverbinding (I-1b) als een witte vaste stof, 3,0 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-formyl-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1c):



Een oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-vinyl-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1b (2,9 g, 7,5 mmol), osmiumtetroxide (8 mg, 0,08 mmol) en N-methylmorpholine-N-oxide (1,1 g, 8,2 mmol) in dioxan (24 ml)/water (6 ml) werd gedurende 18 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, vervolgens werd natriumperjodaat (16 g, 75 mmol) toegevoegd en het roeren werd gedurende 3,5 uur voortgezet. De dikke slurrie werd verdund met ethylacetaat (100 ml), gefiltreerd en vaste stoffen werden 2x gewassen met ethylacetaat. De gecombineerde filtraten werden gewassen met water, pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en in vacuo geconcentreerd, waardoor een vaste massa werd opgeleverd. De vaste stoffen werden in hete hexanen (30 ml) tot een slurrie gemaakt, afgekoeld, gefiltreerd en in vacuo gedroogd, waardoor de titelverbinding (I-1c) als een geelbruine vaste stof, 2,2 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1d):

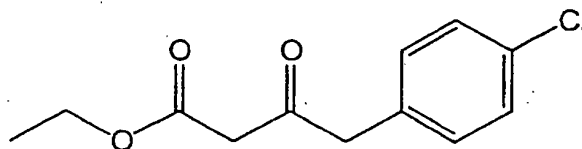


Aan een geroerde oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-formyl-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1c (2,2 g, 5,6 mmol) in dichloormethaan (22 ml) werd *m*-chloorperbenzoëzuur (2,9 g (50% zuiverheid), 8,4 mmol) toegevoegd, en de resulterende slurrie werd gedurende 6 uur geroerd. Het mengsel werd verdund in ethylether, gewassen met half-verzadigd, waterig natriumbicarbonaat, water, pekel, gedroogd (Na_2SO_4) en *in vacuo* geconcentreerd, waardoor een gele vaste stof, 3,5 g, werd opgeleverd. Aan een slurrie van dit materiaal in methanol (20 ml) werd triëthylamine (1 ml) toegevoegd, waardoor een oplossing werd geproduceerd. Na 45 minuten werd de reactie *in vacuo* geconcentreerd, waardoor een gele vaste stof werd opgeleverd. Dit materiaal werd gezuiverd met behulp van silica-gelchromatografie (Combiflash-instrument, 120 g silicagelkolom, 5-25% gradiënt van ethylacetaat/hexanen, waardoor de titelverbinding (I-1d) als een gele vaste stof, 1,5 g, werd opgeleverd.

Het volgende beschrijft een alternatieve werkwijze voor de bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1d).

Bereiding van tussenproduct 4-(4-chloorfenyl)-3-oxo-
boterzuurethylester (I-2a):

5

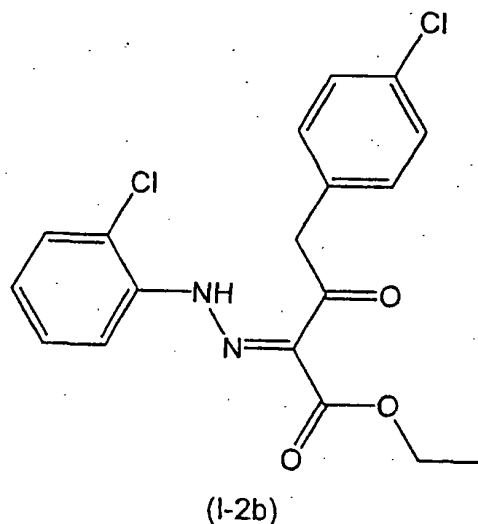


(I-2a)

Aan een gekoelde (0°C), geroerde oplossing van 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (78,5 g, 0,54 mol) in
 10 dichloormethaan (200 ml) werd pyridine (105 ml) druppels-
 gewijs gedurende een periode van 30 minuten toegevoegd.
 Een oplossing van 4-chloorfenylacetylchloride (100 g, 0,53
 mol) in dichloormethaan (150 ml) werd druppelsgewijs toe-
 gevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 1 uur bij 0°C
 15 geroerd, vervolgens werd het koelbad verwijderd, en het
 roeren werd een bijkomende 2 uur voortgezet. Het reactie-
 mengsel werd over 2 N zoutzuur (wat.)/ijs gegoten, lagen
 werden gescheiden en de waterlaag werd gewassen met
 dichloormethaan (2 x 150 ml). De gecombineerde organische
 20 lagen werden gewassen met 2 N zoutzuur (wat.) (2 x 150
 ml), pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en *in vacuo* geconcentreerd,
 waardoor een vaste stof werd opgeleverd.

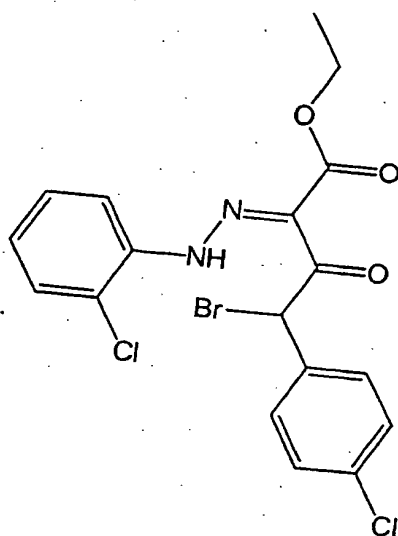
Het boven verkregen materiaal werd in ethanol (1 li-
 ter) tot een slurrie gemaakt, gedurende 3 uur onder re-
 25 fluxen verhit, vervolgens afgekoeld en *in vacuo* geconcen-
 treerd. Het olieachtige residu werd onder vacuüm gefracti-
 oneerd gedestilleerd, waardoor de titelverbinding (I-1a)
 als een heldere olie, 108 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 4-(4-chloorfenyl)-2-[(2-chloorfenyl)-hydrazono]-3-oxoboterzuurethylester (I-2b):



Een oplossing van natriumnitriet (3,4 g, 50,4 mmol) in water (15 ml) werd gedurende een periode van een uur druppelsgewijs toegevoegd aan een gekoelde (0°C), geroerde oplossing van 2-chlooraniline (6,4 g, 50,4 mmol) in azijnzuur (50 ml)/water (7 ml). Vervolgens werd een oplossing van 4-(4-chloorfenyl)-3-oxoboterzuurethylester (10 g, 42 mmol) in azijnzuur (30 ml) gedurende een periode van 30 minuten druppelsgewijs toegevoegd, waardoor een oranje slurrie werd geproduceerd (20 ml water toegevoegd om het roeren te bevorderen). Na een bijkomend uur werd het mengsel gefiltreerd, werden vaste stoffen gewassen met water en lucht-gedroogd. Vaste stoffen werden gedurende 30 minuten in ethanol (75 ml) tot een slurrie gemaakt, gefiltreerd, vaste stoffen werden gewassen met methanol en in vacuo gedroogd, waardoor de titelverbinding (I-2b) als een oranje vaste stof, 11,0 g, werd opgeleverd.

Bereiding van 4-broom-4-(4-chloorfenyl)-2-[(2-chloorfenyl)-hydrazono]-3-oxoboterzuurethylester (I-2c):



(I-2c)

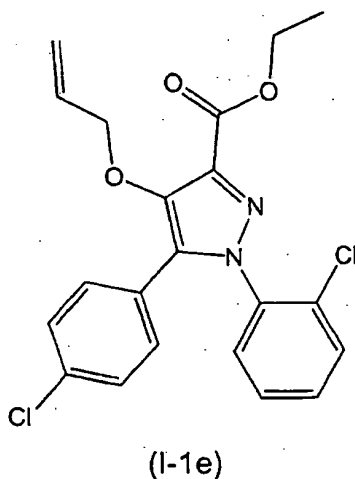
Een geroerde slurrie van 4-(4-chloorfenyl)-2-[(2-chloorfenyl)-hydrazono]-3-oxoboterzuurethylester I-2b (10,0 g, 26 mmol) en koper(II)-bromide (13,4 g, 59,8 mmol) in ethylacetaat (100 ml)/chloroform (100 ml) werd gedurende 3 uur bij 60°C verhit. Het reactiemengsel werd afgekoeld en door diatomeeënaarde heen gefiltreerd, daarbij wassend met chloroform. Het filtraat werd verdund met dichloormethaan, gewassen met water, pekkel, gedroogd (Na₂SO₄) en in vacuo geconcentreerd, waardoor de titelverbinding (I-2c) als een rode olie, 12,1 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1d):

Een mengsel van 4-broom-4-(4-chloorfenyl)-2-[(2-chloorfenyl)-hydrazono]-3-oxoboterzuurethylester (12,1 g, 26 mmol) en natriumacetaat (10,8 g, 130 mmol) in methanol (100 ml) werd gedurende 4 uur onder refluxen verhit, afge-

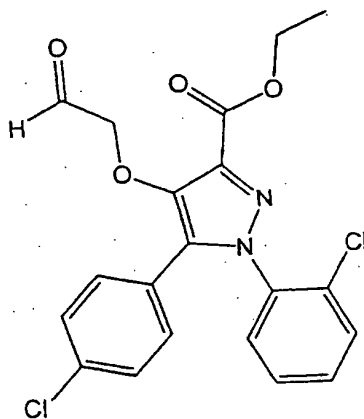
koeld, in vacuo geconcentreerd en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat en water. De organische laag werd gewassen met pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en in vacuo geconcentreerd, waardoor een vaste stof werd opgeleverd. Een slurrie van dit materiaal in cyclohexaan werd onder refluxen verhit, en men liet deze gedurende 2 uur bij omgevingstemperatuur roeren, en deze werd gefiltreerd, waardoor de titelverbinding (I-1d) als een gele vaste stof (I-1d), 6,5 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 4-allyloxy-5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1e):



Aan een slurrie van natriumhydride (39 mg van 60% in olie) in DMSO (2,4 ml) werd 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1d (300 mg, 0,8 mmol) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 45 minuten bewogen. Allylbromide (0,1 ml, 1,2 mmol) werd toegevoegd en het roeren werd gedurende 4,5 uur voortgezet. De reactieoplossing werd verdund in ethylacetaat, gewassen met water (2x), pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en in vacuo geconcentreerd, waardoor de titelverbinding (I-1e) als een oranje olie, 340 mg, werd opgeleverd. Dit materiaal werd zonder verdere zuivering naar de volgende stap genomen.

Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-(2-oxo-ethoxy)-1H-pyrazool-3-carbonzuur-ethylester (I-1f):

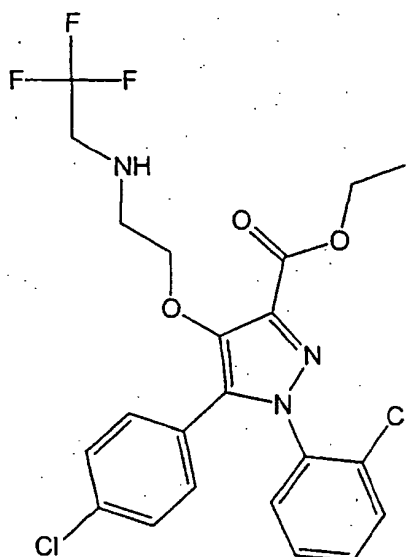


(I-1f)

15 Een geroerde oplossing van 4-allyloxy-5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1e (337 mg, 0,8 mmol), osmiumtetroxide (53 microliter van een oplossing van 0,15 M in water) en N-methylmorpholine-N-oxide (120 mg, 0,9 mmol) in dioxan (2,4 ml)/water (0,6 ml) werd gedurende 18 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, vervolgens werd natriumperjodaat (1,7 g, 8,1 mmol) toegevoegd en het roeren werd gedurende 3,5 uur voortgezet. De dikke slurrie werd verdund met ethylacetaat (100 ml), gefiltreerd en vaste stoffen werden 2x gewassen met ethylacetaat. De gecombineerde filtraten werden gewassen met water, pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en *in vacuo* geconcentreerd, waardoor een olie werd opgeleverd. Silicagelchromatografie (25% ethylacetaat/hexanen) leverde de tittelverbinding (I-1f) als een kleurloos schuim, 130 mg, op.

30

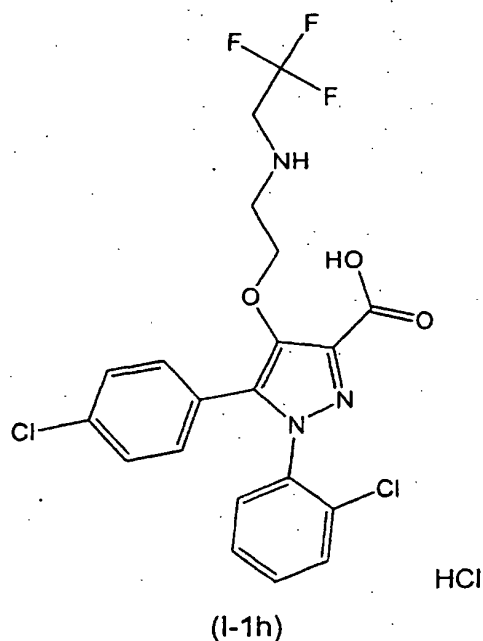
Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-1g):



(I-1g)

Een oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-(2-oxo-ethoxy)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1f (40 mg, 0,1 mmol), 2,2,2-trifluor-ethylamine (14 mg, 0,14 mmol), natriumtriacetoxiboorhydride (30 mg, 0,14 mmol) en azijnzuur (6 microliter, 0,1 mmol) in 1,2-dichloorethaan (0,5 ml) werd gedurende 18 uur geroerd. De reactie werd verdeeld tussen ethylacetaat/verzadigd waterig natriumbicarbonaat, de organische laag werd gedroogd (Na_2SO_4) en *in vacuo* geconcentreerd, waardoor de titelverbinding (I-1g) werd opgeleverd. Deze olie werd zonder verdere zuivering naar de volgende stap genomen.

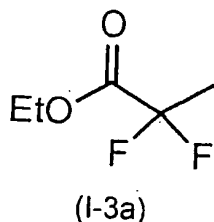
Bereiding van tussenproduct 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazool-3-carbonzuur, hydrochloride (I-1h):



Een oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-1g (48 mg, 0,1 mmol) en 6 N waterig KOH (0,1 ml) in ethanol (1 ml) werd gedurende 2 uur bij 50°C verhit. De reactieoplossing werd afgekoeld, aangezuurd met geconcentreerd waterig zoutzuur en *in vacuo* tot een vaste stof geconcentreerd. Deze vaste stoffen werden met ethanol tot een slurrie gemaakt, gefiltreerd en de overgebleven massa werd gewassen met bijkomende porties (2x) ethanol. De gecombineerde filtraten werden *in vacuo* geconcentreerd, waardoor de titelverbinding (I-1h) werd opgeleverd die zonder verdere zuivering tot de volgende stap werd genomen.

Bereiding van tussenproduct 2,2-difluorpropionzuur-ethylester (I-3a):

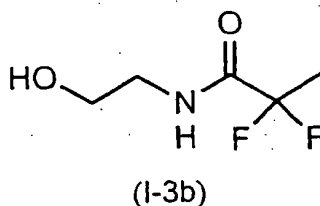
5



10 (Diethylamino)zwaveltrifluoride (125 g, 780 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan geroerd, gekoeld (0°C) ethylpyruvaat (71 ml, 650 mmol). Men liet de reactie over-
nacht op omgevingstemperatuur opwarmen, vervolgens werd
15 deze gedooft door middel van het langzaam over een
ijs/water-mengsel gieten, en geëxtraheerd met di-
ethylether. De organische fase werd gewassen met pekkel,
gedroogd (Na₂SO₄) en *in vacuo* geconcentreerd. De resul-
terende olie werd bij omgevingsdruk (110-115°C) gefractio-
neerd gedestilleerd, waardoor de titelverbinding (I-3a)
20 als een kleurloze olie, 55,6 g, werd opgeleverd.

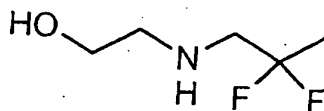
Bereiding van tussenproduct 2,2-difluor-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide (I-3b):

25



30 2,2-Difluorpropionzuurethylester I-3a (10,1 g, 70 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan geroerd, gekoeld (0°C) ethanolamine (4,4 ml, 70 mmol) en men liet de resul-
terende oplossing gedurende 4 uur bij omgevingstemperatuur
roeren. *In vacuo* concentratie van het reactiemengsel le-
35 verde de titelverbinding (I-3b) als een vaste stof, 11,2 g, op.

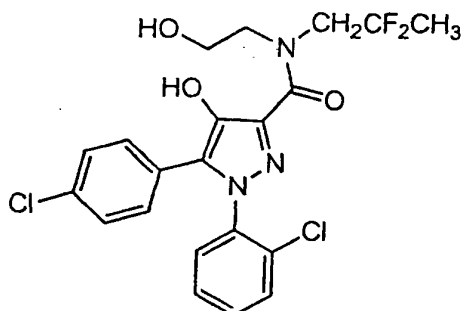
Bereiding van tussenproduct 2-(2,2-difluorpropylamino)-ethanol (I-3c):



(I-3c)

Aan een geroerde oplossing van lithiumaluminiumhydride (5,5 g, 146 mmol) in diëthylether (85 ml) werd een oplossing van 2,2-difluor-N-(2-hydroxyethyl)-propionamide (11,2 g, 73 mmol) in diëthylether (55 ml) druppelsgewijs toegevoegd, bij zo'n snelheid dat een lichte reflux werd gehandhaafd. Na een bijkomend 1,5 uur werd de reactie gedoofd met natriumsulfaatdecahydraat, verdund met ethylacetaat en men liet haar gedurende 18 uur roeren. Het mengsel werd gefiltreerd met de hulp van diatomeeënaarde, daarbij wassend met ethylacetaat. Het filtraat werd in vacuo geconcentreerd en gefractioneerd gedestilleerd (11 torr, daarbij fracties verzamelend die destilleren bij 75-88°C), waardoor de titelverbinding (I-3c) als een kleurloze olie, 4,5 g, werd opgeleverd.

Bereiding van tussenproduct 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur-(2,2-difluorpropyl)-(2-hydroxyethyl)-amide (I-3d):

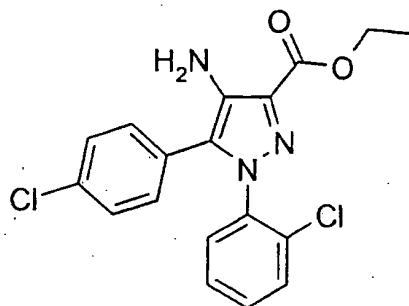


(I-3d)

Een geroerd mengsel van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester

I-3c (15 g, 40 mmol) en 2-(2,2-difluorpropylamino)-ethanol (16,5 g, 120 mmol) werd gedurende 18 uur bij 125°C verhit. De reactieoplossing werd afgekoeld, verdund in ethylacetat, gewassen met 1 N wat. HCl, pekel, gedroogd (Na₂SO₄) en in vacuo geconcentreerd. De resulterende olie werd gechromatografeerd op silicagel (20% tot 40% ethylacetat/hexanen), waardoor de titelverbinding (I-3d) als een olie, 10 g, werd opgeleverd.

10 Bereiding van tussenproduct 4-amino-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-4a):



(I-4a)

Aan een oplossing van LiN(TMS)₂ (1,0 M in THF, 100 ml, 100 mmol) in 400 ml diëthylether bij -78°C onder stikstof werd 1-(4-chloorfenyl)ethanon (14,3 ml, 110 mmol) in 80 ml ether druppelsgewijs via een toevoegingstrechter toegevoegd. Nadat de toevoeging compleet was, werd het reactiemengsel gedurende 40 minuten bij -78°C geroerd. Oxaalzuur-diëthylester (14,3 ml, 105 mmol) werd door middel van een spuit in één portie toegevoegd. Het reactiemengsel werd op kamertemperatuur opgewarmd en overnacht geroerd. Het vaalwitte precipitaat dat vormde, werd door middel van filtratie verzameld. De vaste stof werd in vacuo gedroogd, waardoor 4-(4-chloorfenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-eenzuurethylester-lithiumzout (24,0 g, 92%) werd opgeleverd.

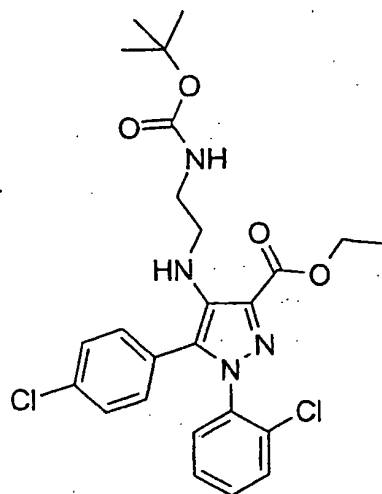
Een gedeelte van het product uit de voorgaande stap (10 g, 38,37 mmol) werd opgelost in 400 ml azijnzuur. Nadat de oplossing met een ijs-waterbad op 10°C was afgekoeld, werd een geconcentreerde, waterige oplossing van

natriumnitriet (2,86 g, 40,29 mmol) druppelsgewijs toegevoegd, daarbij de temperatuur tussen 10° en 15°C houdend. Het reactiemengsel werd gedurende nog een 45 minuten geroerd, en 2-chloorfenylhydrazine-HCl-zout (8,5 g, 46,04 mmol) werd in porties toegevoegd. Het roeren werd gedurende 3 uur voortgezet. Bij voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 600 ml ijskoud water gegoten. Een gele vaste stof precipiteerde, en na 2 uur werd deze verzameld, gewassen met water en gedroogd, waardoor ruw 4-(4-chloorfenyl)-2-[(2-chloorfenyl)hydrazono]-3-nitroso-4-oxoboterzuurethylester werd opgeleverd die zonder verdere zuivering in de volgende stap werd gebruikt.

De gele vaste stof die uit de laatste stap werd verkregen, werd opnieuw opgelost in *i*-PrOH, en 1 ml geconcentreerd H₂SO₄ werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 3 uur op 60°C verhit. Na afkoelen op kamertemperatuur werd het reactiemengsel in ijs-NaHCO₃ gegoten (verzadigd waterig). Het precipitaat werd verzameld door middel van filtratie en gedroogd, waardoor 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-nitroso-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester werd opgeleverd. Deze werd zonder verdere zuivering voor de volgende stap gebruikt.

Het product dat uit de laatste stap werd verkregen, werd opgelost in 200 ml ethylacetaat en 200 ml water. Natriumdithioniet werd toegevoegd totdat de verdwijning van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-nitroso-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester met behulp van TLC (ethylacetaat/hexaan, 50/50) werd bevestigd. Vervolgens werd de organische laag gescheiden en de waterlaag werd geëxtraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische lagen werden gedroogd over magnesiumsulfaat en het oplosmiddel werd *in vacuo* verwijderd. De rode vaste stof die werd verkregen, werd verder gezuiverd met behulp van plugfiltratie (silica, ethylacetaat/hexaan, 50/50), waardoor 4-amino-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester I-4a (21,86 g, 76%) werd opgeleverd. MS: 376,1 (M+1)⁺.

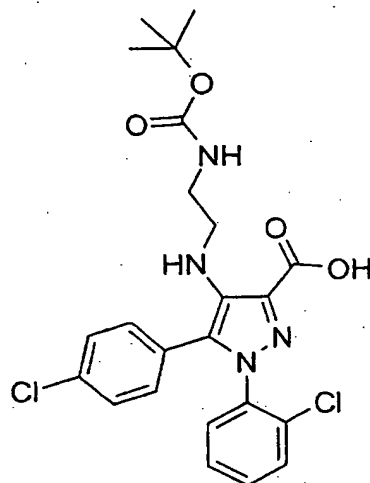
Bereiding van tussenproduct 4-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-4b):



(I-4b)

Aan een oplossing van 4-amino-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-4a, 1,88 g, 5 mmol) en (2-oxo-ethyl)-carbamidezuur-tert-butylester (1590 mg, 10 mmol) in 1,2-dichloorethaan (60 ml) bij kamertemperatuur werd ijsazijn (858 microliter, 15 mmol) en $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2540 mg, 12 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 23 uur geroerd, vervolgens werden bijkomend(e) (2-oxo-ethyl)-carbamidezuur-tert-butylester (500 mg, 3,14 mmol) en $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1000 mg, 4,7 mmol) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende een bijkomende 24 uur geroerd, gedoofd met 1 N NaOH en verdund met CH_2Cl_2 . De organische laag werd gescheiden en de waterlaag werd geëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De gecombineerde organische fasen werden gewassen met 0,5 M waterig citroenzuur, 1 N NaOH en verzadigd waterig NaCl, gedroogd, en *in vacuo* geconcentreerd. Het ruwe residu werd gezuiverd op een Biotage 40+M-kolom met gebruikmaking van $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1), waardoor het gewenste product I-4b (900 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 519,5.

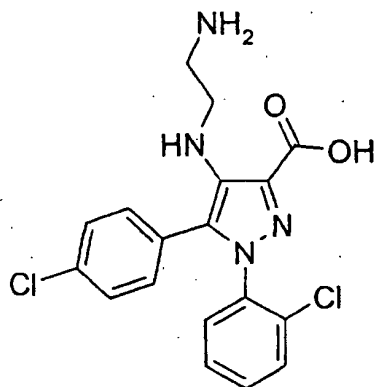
Bereiding van tussenproduct 4-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-4c):



(I-4c)

Aan een oplossing van 4-(2-tert-butoxycarbonylamino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-4b, 900 mg) in ethanol (50 ml) bij kamertemperatuur werd 1 N KOH (25 ml) toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij 50°C verhit, op kamertemperatuur afgekoeld, verdund met verzadigd waterig NaCl en met 3 N HCl aangezuurd tot pH 3. De waterige oplossing werd geëxtraheerd met EtOAc (2x) en de gecombineerde organische extracten werden gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waardoor het product I-4c als een amorf glas (879 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 491,5.

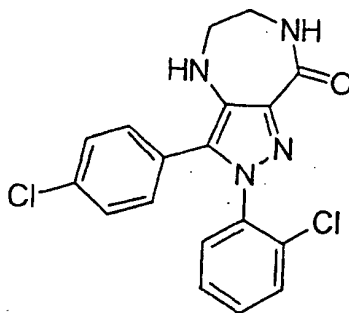
Bereiding van tussenproduct 4-(2-amino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-4d):



(I-4d)

Men liet een oplossing van 4-(2-tert-butoxycarbonyl-amino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-4c, 879 mg) in 2:1 geconc. HCl/EtOH (12 ml) gedurende 17 uur bij kamertemperatuur staan. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd, waardoor het gewenste product I-4d werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 391,4.

Bereiding van tussenproduct 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on (I-4e):

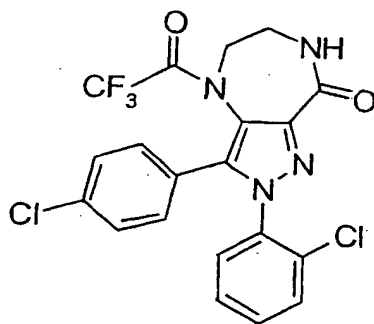


(I-4e)

Diisopropylethylamine (209 microliter, 1,2 mmol) werd bij kamertemperatuur langzaam via een spuit toegevoegd aan

een oplossing van 4-(2-amino-ethylamino)-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-4d, 228 mg, 0,53 mmol) en HATU (456 mg, 1,2 mmol) in watervrij DMF (30 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 17 uur ge-
 5 roerd, verdund met verzadigd waterig NaCl en geëxtraheerd met EtOAc (2x). De gecombineerde EtOAc-extracten werden gewassen met 0,5 M citroenzuur, 1 M K₂CO₃ en verzadigd waterig NaCl, gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd met CH₂Cl₂ tot een slurrie gemaakt en het organi-
 10 sche oplosmiddel afgegoten, een proces dat tweemaal herhaald werd. De gecombineerde organische oplossingen werden in vacuo geconcentreerd en het residu werd gezuiverd op een chromatotron met gebruikmaking van platen van 4 mm en een oplosmiddelgradiënt van 100% EtOAc tot 10:1
 15 EtOAc/MeOH, waardoor I-4e als een kleurloze vaste stof (82 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 373,4.

Bereiding van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-trifluoracetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]-
 20 diazepine-8-on (I-4f):



(I-4f)

30 Aan een oplossing van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]-diazepine-8-on (I-4e, 49 mg, 0,13 mmol) en NEt₃ (21 microliter, 0,15 mmol) in 1,2-dichloorethaan (1,5 ml) bij 0°C
 35 werd langzaam trifluormethaansulfonylanhydride (20 microliter, 0,144 mmol) toegevoegd. Men liet het reactiemengsel op kamertemperatuur opwarmen en gedurende 1 uur roeren.

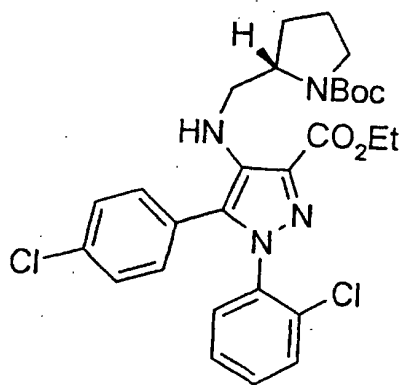
Verwijdering van een hoeveelheid voor analyse via APCI-massaspectrometrie openbaarde dat alleen uitgangsmateriaal aanwezig was. Bijkomend NEt_3 (31 mg) en trifluormethaansulfonylanhydride (50 mg) werden toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en werd vervolgens verdund met verzadigd waterig NaCl. De organische laag werd gescheiden en de waterlaag werd tweemaal geëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 0,5 M citroenzuur, 1 M K_2CO_3 en verzadigd waterig NaCl, gedroogd en *in vacuo* geconcentreerd. Het ruwe residu werd via een chromatotron gezuiverd met gebruikmaking van platen van 1 mm en 100% EtOAc als oplosmiddel, waardoor I-4f (45 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 469,2.

15.

Bereiding van (L)-4-[(1-tert-butoxycarbonylpyrrolidine-2-ylmethyl)-amino]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-5a):

20

25



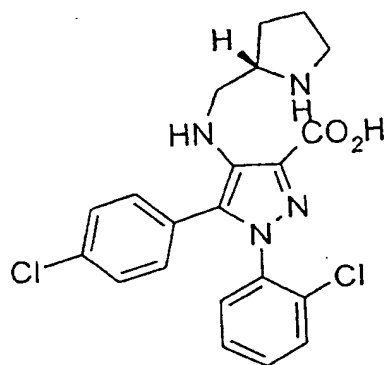
(I-5a)

30

Ijsazijn (57 microliter, 1 mmol) en $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (318 mg, 1,5 mmol) werden toegevoegd aan een oplossing van 4-amino-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (376 mg, 1 mmol) en (L)-2-formylpyrrolidine-1-carbonzuur-tert-butylester (N-Boc-L-prolinal, 239 mg, 1,2 mmol) bij kamertemperatuur in 1,2-dichloorethaan (10 ml). Het reactiemengsel werd gedurende

17 uur geroerd en gedooft met 1 M NaOH (0,5 ml). De organische laag werd gescheiden en de waterlaag werd éénmaal geëxtraheerd met CH₂Cl₂. De gecombineerde organische oplossing werd gewassen met verzadigd waterig NaCl, gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd op een chromatotron met gebruikmaking van platen van 4 mm en een oplosmiddelgradiënt van 100% CH₂Cl₂ tot 20:1 CH₂Cl₂/MeOH, waardoor het gewenste product I-5a als een kleurloze witte olie (207 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 559,5.

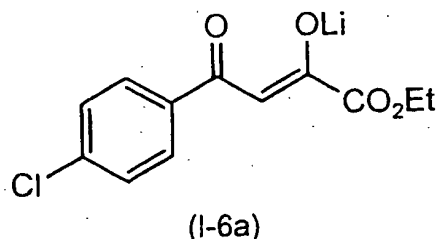
Bereiding van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-[(pyrrolidine-2-ylmethyl)-amino]-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-5b):



(I-5b)

Een oplossing van (L)-4-[(1-tert-butoxycarbonylpyrrolidine-2-ylmethyl)-amino]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuurethylester (I-5a, 207 mg, 0,37 mmol) in 2:1 EtOH/1 N KOH (6 ml) werd gedurende 2 uur bij 50°C geroerd. Na afkoelen op kamertemperatuur werd het reactiemengsel met geconc. HCl (~2 ml) aangezuurd, gedurende 4 uur geroerd en onder vacuüm geconcentreerd, waardoor I-5b als een witte vaste stof werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 431,4.

Bereiding van 4-(4-chloorfenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-eenzuurethylesterlithiumzout (I-6a):



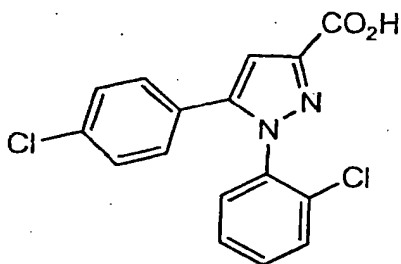
10

Aan *tert*-butylmethylether (350 ml) werd bij kamertemperatuur 149 ml lithiumbis(trimethylsilyl)-amide (1,0 M in tetrahydrofuran, 149 mmol) toegevoegd. De resulterende oplossing werd op -75°C afgekoeld. 1-(4-chloorfenyl)ethanon
 15 (23,28 g, 150,6 mmol) werd gedurende 3 minuten toegevoegd als een oplossing in 23 ml *tert*-butylmethylether, daarbij de inwendige temperatuur lager dan -70°C houdend. De reactieoplossing werd gedurende 1 uur bij -75°C gehouden, vervolgens werd diëthyloxalaat (22,0 g, 150 mmol) onverdund
 20 gedurende 5 minuten toegevoegd, daarbij de inwendige temperatuur lager dan -70°C houdend. De heldere, donkeroranje reactieoplossing werd gedurende 4 uur op kamertemperatuur opgewarmd. Noot: Product begon bij -3°C te precipiteren. Men liet de reactie gedurende 15 uur bij kamertemperatuur
 25 roeren, gevolgd door isolatie van geprecipiteerd product door middel van filtratie. De filterkoek werd gewassen met 100 ml *tert*-butylmethylether van kamertemperatuur en vervolgens gedurende 1 uur bij 60°C en 10 mm gedroogd, waardoor 4-(4-chloorfenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-eenzuurethylesterlithiumzout I-6a (36,72 g, 94%) als een poederachtige, gele vaste stof werd opgeleverd.
 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,80 (d, 1,94H, $J=8,7$ Hz), 7,66 (d, 0,06H, $J=8,7$ Hz), 7,43 (d, 1,94H, $J=8,7$ Hz), 7,31 (d, 0,06H, $J=8,3$ Hz), 6,37 (s, 0,97H), 5,22 (s, 0,03H), 4,10
 35 (q, 1,94H, $J=7,05$ Hz), 4,00 (q, 0,06H, $J=7,05$ Hz), 1,20 (t, 2,91H, $J=7,05$ Hz), 1,15 (t, 0,09H, $J=7,05$ Hz). Ver-

toont een 97:3-mengsel van geometrische isomeren. Mass Spec (ESI): $M+1=255,2$ (massa van neutrale verbinding)

Bereiding van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-6b):



(I-6b)

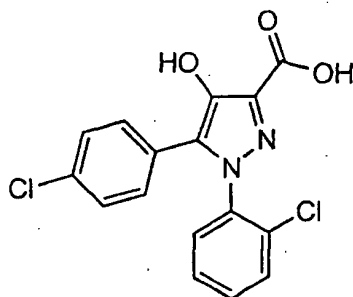
4-(4-Chloorfenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-eenzuurethyl-
 15 esterlithiumzout I-6a (30,26 g, 116 mmol) werd gesusp-
 pendeerd in 242 ml ethanol. 2-Chloorfenylhydrazine-
 hydrochloride (20,88 g, 116 mmol) werd portiegewijs als
 een vaste stof gedurende 45 minuten toegevoegd, terwijl
 een inwendige temperatuur tussen 30-40°C werd gehandhaafd.
 20 Noot: Reactiemengsel wordt van een gele suspensie tot een
 donkeroranje suspensie. Reactie werd gedurende 3 uur ge-
 roerd, terwijl de inwendige temperatuur tussen 25-35°C
 werd gehandhaafd. Een waterige kaliumhydroxideoplossing
 (148 ml van een oplossing van 1,8 M, 266 mmol) werd gedu-
 25 rende 20 minuten toegevoegd, terwijl een inwendige tempe-
 ratuur tussen 20-30°C werd gehandhaafd. Het reactiemengsel
 werd gedurende 2,5 uur vastgehouden. Noot: Binnen 30 minu-
 ten van toevoeging van kaliumhydroxideoplossing werd de
 reactie bijna helder, zeer donker roestoranje wat betreft
 30 kleur. Waterig zoutzuur (85 ml van een oplossing van 3,9
 M, 331 mmol) werd gedurende 15 minuten toegevoegd, terwijl
 de reactietemperatuur tussen 20-30°C werd gehandhaafd.
 Noot: Product precipiteerde gedurende toevoeging van zout-
 zuur. Het geprecipiteerde product werd gedurende 16 uur
 35 bij kamertemperatuur gegraneleerd. Het ruwe product werd
 door middel van filtratie geïsoleerd en de filterkoek werd
 gewassen met 150 ml water. Noot: Filterkoek was een geel-

achtig oranje, vaste stof. Na luchtdroging gedurende 30 minuten werd de filterkoek gesuspenderd in 480 ml methanol. Deze suspensie werd onder refluxen verhit, waardoor een heldere, donkeroranje oplossing werd opgeleverd (alle
 5 vaste stoffen binnen 1 uur van het bereiken van refluxen in oplossing), die gedurende 8 uur onder refluxen werd gehouden. De oplossing werd gedurende 4 uur op kamertemperatuur afgekoeld, gedurende welke tijd product uit oplossing was geprecipiteerd. Het reactiemengsel werd gedurende 10
 10 uur bij kamertemperatuur gehouden, gevolgd door afkoelen op 0°C en roeren gedurende 1,5 uur. Verzameling van het precipitaat door middel van filtratie, het wassen van de resulterende filterkoek met 150 ml van met ijs gekoelde methanol en het gedurende 3 uur drogen bij 60°C en 1 mm,
 15 leverde 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6b (29,28 g, 76%) als een gebroken witte, vaste stof op.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 7,58-7,45 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,21 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,10 (s, 1H). Mass Spec
 20 (ESI): M+1=333,2.

Bereiding van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-6c):

25



30

(I-6c)

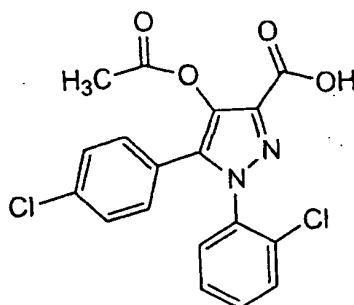
1-(2-Chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6b (628,1 g, 1,88 mol) werd opgelost in tetrahydrofuran (11 liter), waardoor een heldere, lichtoranje oplossing werd opgeleverd. Deze oplossing werd op -78°C
 35 afgekoeld, gevolgd door de toevoeging van hexyllithium (oplossing van 2,0 M in hexanen, 2,07 liter, 4,14 mol) ge-

durende een periode van 2 uur terwijl de inwendige temperatuur lager dan -70°C werd gehouden. Noot: Gedurende toevoeging van het eerste equivalent van hexyllithium bleef de reactieoplossing helder oranje, vervolgens, gedurende
5 de toevoeging van het tweede equivalent van hexyllithium, werd de reactieoplossing bruin en vervolgens zeer donkergroen. Het reactiemengsel werd gedurende 20 minuten bij -74°C gehouden, vervolgens gedurende 30 minuten op -50°C opgewarmd en gedurende 1 uur bij deze temperatuur gehou-
10 den. De reactie werd weer afgekoeld tot beneden -70°C , gevolgd door de toevoeging van onverdund trimethylboraat (238 g, 2,01 mol) gedurende 3 minuten, terwijl de temperatuur lager dan -68°C werd gehouden. De reactieoplossing werd vervolgens gedurende 3 uur op kamertemperatuur opge-
15 warmd. Noot: Reactie bleef zeer donkergroen totdat kamertemperatuur werd bereikt, waar zij helder donkeroranje werd. Waterig natriumhydroxide (750 ml van 3,0 M, 2,25 mol) werd gedurende 5 minuten aan de ruwe reactieoplossing toegevoegd, terwijl een inwendige temperatuur van $10-15^{\circ}\text{C}$
20 werd gehandhaafd. Geconcentreerd waterig waterstofperoxide (253 g, 30 gew%, 2,01 mol) werd vervolgens gedurende een periode van 30 minuten toegevoegd, terwijl een inwendige temperatuur tussen $10-20^{\circ}\text{C}$ werd gehandhaafd. Men liet de reactie op kamertemperatuur opwarmen, en zij werd geduren-
25 de 3,5 uur geroerd. Water (3 liter) werd toegevoegd, gevolgd door toevoeging van geconcentreerd waterig zoutzuur (545 ml, 12,1 M, 6,59 mol) gedurende 15 minuten, terwijl een temperatuur van $20-30^{\circ}\text{C}$ werd gehandhaafd. Noot: pH van ruwe reactieoplossing is $\sim 2,5$. De tetrahydrofuran- en wa-
30 terlagen werden gescheiden en de waterlaag werd geëxtraheerd met 4 liter *tert*-butylmethylether. De tetrahydrofuran- en *tert*-butylmethyletherlagen werden gecombineerd, gewassen met 4 liter pekkel en gedroogd over 2,5 kg Na_2SO_4 . De ruwe oplossing werd *in vacuo* tot een dikke oranje olie
35 geconcentreerd die een aantal fijne vaste stoffen bevatte. De ruwe oranje olie werd vervolgens toegevoegd aan 5 liter methanol, daarbij veroorzakend dat een heldergeel precipi-

taat uit oplossing kristalliseerde. Het geprecipiteerde product werd gedurende 20 uur bij kamertemperatuur gegranuleerd, gevolgd door afkoelen op 0°C en roeren gedurende 1 uur. Het ruwe product werd geïsoleerd door middel van
 5 filtratie en de resulterende filterkoek werd gewassen met 1 liter van met ijs gekoelde methanol. De filterkoek werd gedurende 18 uur aan de lucht gedroogd. Dit ruwe product (390 g) werd gesuspendeerd in 2,1 liter 2-propanol, gevolgd door verhitten onder refluxen waardoor een heldere,
 10 geel/oranje oplossing werd opgeleverd. De oplossing werd gedurende 1 uur onder refluxen gehouden, vervolgens gedurende een periode van 5 uur op 3°C afgekoeld en gedurende 1 uur geroerd. Het geherkristalliseerde product werd geïsoleerd door middel van filtratie en de resulterende filterkoek werd gewassen met 900 ml van met ijs gekoelde 2-propanol, gevolgd door luchtdroging gedurende 18 uur. Het product werd gedurende 18 uur bij 60°C en 10 mm ovengedroogd, waardoor 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6c (282,9 g, 43%) als
 15 een gebroken witte, vaste stof werd opgeleverd.

¹H-NMR (CD₃CN): δ 7,55-7,44 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,20 (d, 2H, J=8,7 Hz). Mass Spec (ESI): M+1=349,2.

25 Bereiding van 4-acetoxy-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-6d):

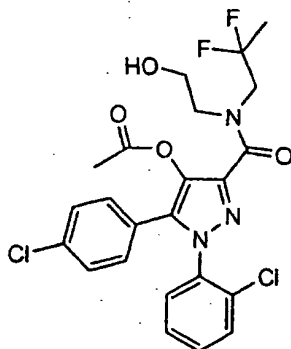


(I-6d)

1-(2-Chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6c (572,0 g, 1,64 mol) werd gecombineerd met 8 liter methyleenchloride, waardoor een gebroken witte suspensie werd opgeleverd. N,N-Diisopropylethylamine (427,9 g, 3,29 mol) werd gedurende 15 minuten toegevoegd terwijl de temperatuur tussen 20-25°C werd gehouden. Een heldere, gele oplossing was het gevolg. Azijnzuuranhydride (334,5 g, 3,24 mol) werd gedurende 5 minuten toegevoegd, daarbij de temperatuur tussen 20-25°C houdend. De reactie werd gedurende 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. De ruwe reactieoplossing werd tweemaal gewassen met porties van 4 liter 0,5 M citroenzuur en éénmaal met 4 liter pekkel. De ruwe oplossing werd *in vacuo* geconcentreerd tot een totaal volume van 1 liter. Deze melkachtige suspensie werd vervolgens toegevoegd aan 4 liter hexanen, daarbij veroorzakend dat het gewenste product onmiddellijk precipiteerde. De vaste stoffen werden gedurende 30 minuten gegraneleerd en vervolgens door middel van filtratie verzameld. De filterkoek werd gespoeld met 3 liter hexanen en vervolgens gedurende 16 uur lucht-gedroogd. Het geïsoleerde product werd vervolgens gedurende 2 uur bij 60°C en 8 mm verder gedroogd. 4-Acetoxy-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6d (601,6 g, 94%) werd geïsoleerd als een poederachtige, gebroken witte vaste stof.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 7,50 (d, 1H, $J=7,0$ Hz), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,28 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 2,26 (s, 3H). Mass Spec (ESI): $M+1=391,2$

Bereiding van azijnzuur-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-3-[(2,2-difluorpropyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl]-1H-pyrazol-4-ylester (I-6e):



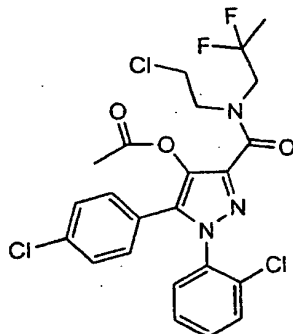
(I-6e)

4-Acetoxy-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6d (581,0 g, 1,48 mol) werd opgelost in 10 liter methyleenchloride, waardoor een vaalgele, enigszins ondoorschijnende oplossing werd opgeleverd. De oplossing werd door Celite[®] heen gefiltreerd, waardoor een heldere, groen gekleurde oplossing werd opgeleverd. 2-Chloor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (296,8 g, 1,64 mol) werd bij kamertemperatuur in één portie als een vaste stof toegevoegd, waardoor een ondoorschijnende suspensie werd opgeleverd (toevoeging is enigszins endotherm). 4-Methylmorpholine (182,9 g, 1,80 mol) werd gedurende 15 minuten toegevoegd terwijl de temperatuur tussen 18-22°C werd gehouden (reactie keerde terug naar, wat betreft kleur, geel te zijn). De reactie werd gedurende 3 uur bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens werd 2-(2,2-difluorpropylamino)-ethanol (228,3 g, 1,64 mol) onverdund gedurende 10 minuten toegevoegd, terwijl de temperatuur tussen 20-25°C werd gehouden. De reactie werd gedurende 15 uur geroerd, vervolgens tweemaal gewassen met porties van 6 liter 10% citroenzuur, en éénmaal met 5 liter pekkel. De ruwe productoplossing werd *in vacuo* geconcentreerd tot een dikke oranje olie, vervolgens weer opgelost in 4 liter isopropylether. Na het verwijderen van 1 liter destillaten

begon zich een precipitaat te vormen. Aan de ruwe product-
 suspensie werd 1,5 liter isopropylether toegevoegd en ver-
 volgens werd het mengsel gedurende 1 uur bij kamertempera-
 tuur geroerd. De geprecipiteerde vaste stoffen werden door
 5 middel van filtratie verzameld en de resulterende filter-
 koek werd gespoeld met 2 liter isopropylether van kamer-
 temperatuur, gevolg door luchtdroging gedurende 16 uur.
 Azijnzuur-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-3-[(2,2-
 difluorpropyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoylester I-6e (603,0 g, 78%) werd geïsoleerd als een korre-
 10 lige, gebroken witte, vaste stof.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7,50-7,31 (m, 4H), 7,28 (d, 2H,
 J=8,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J=8,7 Hz), 4,41-3,41 (m, verschil-
 lende rotameren, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,65 (t, 3H, J_{HF}= 19,5
 15 Hz). Mass Spec (ESI): M+1=512,2

Bereiding van azijnzuur-3-[(2-chloorethyl)-(2,2-difluor-
 propyl)-carbamoylester]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-
 pyrazool-4-ylester (I-6f):



(I-6f)

Werkwijze A: Azijnzuur-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloor-
 fenyl)-3-[(2,2-difluorpropyl)-(2-hydroxyethyl)-carbamoylester I-6e (580,6 g, 1,12 mol) werd opge-
 lost in 10 liter methyleenchloride, waardoor een heldere,
 vaalgele oplossing werd opgeleverd. Na afkoelen op 0°C
 35 werd methaansulfonylchloride (142,4 g, 1,21 mol) gedurende
 5 minuten onverdund toegevoegd, gevolgd door toevoeging
 van onverdund N,N-diisopropylethylamine (167,9 g, 1,29

mol) gedurende 25 minuten, terwijl de temperatuur beneden 5°C werd gehouden. Na 20 minuten roeren bij < 5°C werd de reactie op kamertemperatuur opgewarmd en gedurende 14 uur geroerd. De ruwe reactieoplossing werd tweemaal gewassen met porties van 4,5 liter 10% citroenzuur en éénmaal met 4 liter pekkel. De ruwe productoplossing werd in vacuo geconcentreerd, waardoor een ruwe vaste stof werd opgeleverd, vervolgens werd 2 liter methanol toegevoegd, gevolgd door roeren gedurende 1 uur. Ongeveer de helft van de ruwe vaste stof was opgelost in, en kristalliseerde vervolgens uit de methanol. Dit materiaal werd door middel van filtratie verzameld en de resulterende filterkoek werd gespoeld met 300 ml methanol van kamertemperatuur. Deze eerste oogst van materiaal werd gedurende 2 uur bij 50°C en 10 mm gedroogd, waardoor 245,2 g, 41,2% van de titelverbinding als een gebroken witte, vaste stof werd opgeleverd. De ruwe vaste stof die niet was opgelost in, en kristalliseerde uit methanol werd opnieuw opgelost in 1 liter methyleenchloride, vervolgens tot een viskeuze bruinachtige olie geconcentreerd. Het methanol-moederloog dat was overgelaten uit de eerste oogst werd geconcentreerd tot een totaal volume van 800 ml en werd vervolgens gecombineerd met de viskeuze bruinachtige olie. Dit mengsel werd in een waterbad van 40°C opgewarmd totdat een heldere oplossing werd verkregen, vervolgens werd de resulterende oplossing op 0°C afgekoeld en gedurende 30 minuten geroerd, leidend tot productprecipitatie. Het precipitaat werd door middel van filtratie verzameld en de resulterende filterkoek werd gewassen met 200 ml van met ijs gekoelde methanol, gevolgd door luchtdroging gedurende 16 uur. Het materiaal van de tweede oogst (290,9 g, 48,8%) werd geïsoleerd als een gebroken witte, vaste stof. De totale gecombineerde opbrengst van eerste en tweede oogsten van azijnzuur-3-[(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-carbamoyl]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1*H*-pyrazool-4-ylester I-6f was 536,1 g (90%).

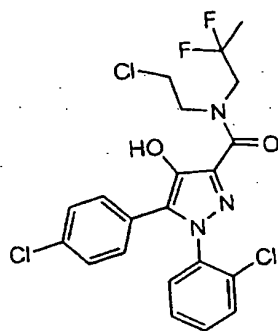
Werkwijze B: 1-(2-Chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-3-carbonzuur I-6b (90,8 g, 260 mmol) werd opgelost in 1,7 liter methyleenchloride, daarbij een gebroken witte suspensie opleverend. 4-Methylmorpholine (58,5 g, 576 mmol) werd toegevoegd, daarbij een heldere, gele oplossing opleverend, gevolgd door toevoeging van acetylchloride (22,6 g, 284 mmol) gedurende 10 minuten terwijl een temperatuur tussen 20-30°C werd gehandhaafd. De reactie werd gedurende 7 uur bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens op 0°C afgekoeld. 2-(2,2-Difluorpropylamino)-ethanol (39,8 g, 286 mmol) werd gedurende 1 minuut onverdund toegevoegd, gevolgd door toevoeging van 2-chloor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (49,0 g, 271 mmol), portiegewijs als een vaste stof gedurende 1 minuut. Men liet de reactie langzaam op kamertemperatuur opwarmen gedurende een periode van 5 uur, gevolgd door roeren gedurende 12 uur bij kamertemperatuur. De ruwe reactieoplossing werd tweemaal gewassen met porties van 900 ml 0,5 M citroenzuur en éénmaal met 900 ml pekkel. Achterblijvend water werd azeotropisch verwijderd door middel van twee cycli waarbij methyleenchloride werd afgeconcentreerd en vervolgens meer methyleenchloride werd toegevoegd. Het eindvolume van ruwe methyleenchlorideoplossing was 1,2 liter. Deze oplossing werd op -2°C afgekoeld, gevolgd door toevoeging van onverdund methaansulfonylchloride (36,0 g, 311 mmol) en vervolgens toevoeging van onverdund N,N-diisopropylethylamine (42,1 g, 324 mmol) gedurende een periode van 10 minuten, terwijl een reactietemperatuur van lager dan 10°C werd gehandhaafd. De reactieoplossing werd gedurende 1 uur op kamertemperatuur opgewarmd, gevolgd door roeren gedurende 20 uur, vervolgens het tweemaal wassen van de methyleenchlorideoplossing met porties van 800 ml 0,5 M citroenzuur en het éénmaal wassen met 800 ml pekkel. De productrijke methyleenchloridelaa was helder donkeroranje wat betreft verschijning (~1,3 liter totaal volume). Ruwe oplossing werd *in vacuo* tot ~300 ml geconcentreerd, gevolgd door toevoeging van 1 liter methanol. De resulterende oplossing werd *in vacuo* in een wa-

terbad van 30°C geconcentreerd door middel van het verwijderen van 900 ml destillaten. Nog een portie van 800 ml van methanol werd toegevoegd, gevolgd door een definitieve concentratie *in vacuo* (waterbad van 30°C) waardoor 700 ml
 5 destillaten werden verwijderd. Het definitieve totale volume was ~500 ml. De productrijke, geconcentreerde oplossing werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur gehouden (oplossing was aanvankelijk wazig, donkeroranje wat betreft verschijning, vervolgens precipiteerden vaste stoffen na ~15 minuten). Het mengsel werd op -10°C afgekoeld en
 10 gedurende 1 uur geroerd, terwijl de temperatuur op lager dan 0°C werd gehandhaafd. De geprecipiteerde vaste stoffen werden door middel van filtratie verzameld en de resulterende filterkoek werd gewassen met 50 ml van met ijs gekoelde methanol, gevolgd door luchtdroging gedurende 15
 15 uur. De geïsoleerde vaste stoffen werden gedurende 2 uur verder gedroogd bij 60°C en 1 mm (verlies bij drogen was slechts 0,4 g), waardoor azijnzuur-3-[(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-carbamoyl]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1*H*-pyrazool-4-ylester I-6f (104,0 g, 75%) als
 20 een witte vaste stof werd opgeleverd.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, 2H, rotameren, J=8,7 Hz), 7,14 (d, 2H, rotameren, J=8,7 Hz), 4,46 (t, 0,72H, J kan niet worden bepaald), 4,14 (t, 1,28H, J kan niet worden
 25 bepaald), 3,97 (t, 1,28H, J_{HF}=13,0 Hz), 3,87 (t, 0,72H, J=6,4 Hz), 2,22 (s, 1,08H), 2,20 (s, 1,92H), 1,62 (t, 3H, rotameren, J_{HF}= 19,5 Hz). Twee belangrijke rotameren aanwezig in een ~1,7:1-verhouding. Mass Spec (ESI): M+1=530,2

30

Bereiding van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur-(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-amide (I-6g):



(I-6g)

15 Azijnzuur-3-[(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-carbamoyl]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1H-pyrazool-4-ylester I-6f (3,55 g, 6,69 mmol) werd opgelost in 90 ml methanol met verwarming in een waterbad van 40°C, waardoor een heldere, kleurloze oplossing werd opgeleverd. De resulterende oplossing werd op 0°C afgekoeld (nog steeds een heldere, kleurloze oplossing), gevolgd door toevoeging van K₂CO₃ (1,02 g, 7,31 mmol) in één portie als een vaste stof (reactiemengsel wordt van kleurloos tot geel). De reactie werd gedurende 30 minuten bij 0°C geroerd, gevolgd door
 20 toevoeging van geconcentreerd zoutzuur (1,2 ml van 12,1 M, 14,5 mmol). Noot: bij neutralisatie wordt de reactie kleurloos en helder, vervolgens begint product te precipiteren. De reactie werd op kamertemperatuur opgewarmd, vervolgens werd 45 ml water toegevoegd, gevolgd door roeren
 25 gedurende 2,5 uur. De geprecipiteerde vaste stoffen werden door middel van filtratie verzameld en de resulterende filterkoek werd gewassen met 50 ml 2:1 methanol:water van kamertemperatuur. Verzamelde vaste stoffen werden gedurende 1 uur bij 50°C en 10 mm gedroogd, waardoor 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur-(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-amide I-6g
 30 (2,86 g, 87%) als een witte vaste stof werd opgeleverd.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ 9,67 (s, 0,52 H), 9,57 (s, 0,48 H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 2H, rotameren, $J=8,7$ Hz), 7,17 (d, 2H, rotameren, $J=8,7$ Hz), 4,75 (t, 0,52 H, $J_{\text{HF}}=13$ Hz), 4,47 (t, 0,48 H, $J=6$ Hz), 4,08 (t, 0,48 H, $J_{\text{HF}}=13$ Hz), 3,94 (t, 0,52 H, $J=6$ Hz), 3,84-3,79 (m, 2H), 1,66 (t, 1,44H, $J_{\text{HF}}=19,3$ Hz), 1,59 (t, 1,56H, $J_{\text{HF}}=19,1$ Hz). Twee belangrijke rotameren aanwezig in een $\sim 1,07:1$ -verhouding. Mass Spec (ESI): $M+1=488,2$

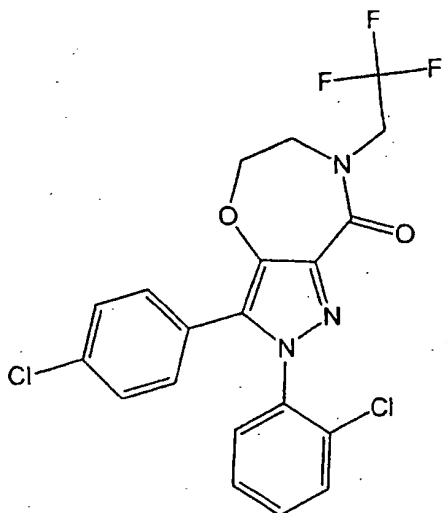
10

Voorbeeld 1

Bereiding van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (1A-1):

15

20



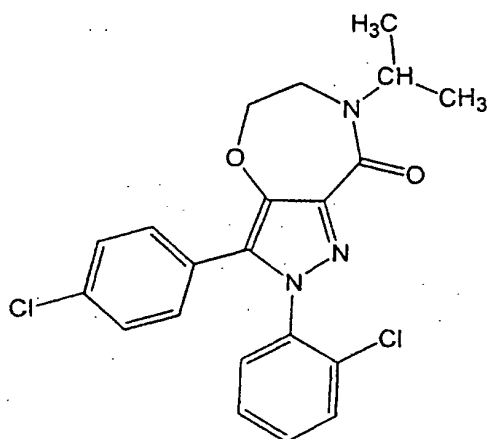
25

(1A-1)

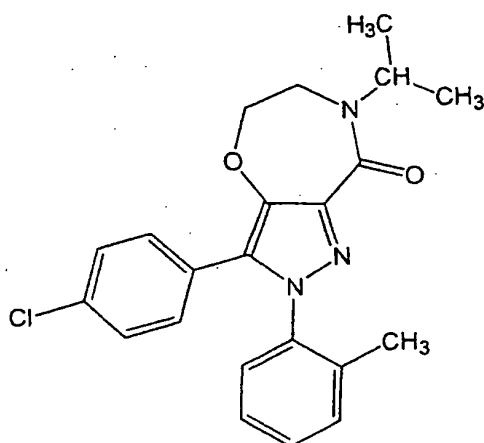
Een oplossing van 5-(4-chloorfenyl)-1-(2-chloorfenyl)-4-[2-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethoxy]-1H-pyrazool-3-carbonzuur, hydrochloride I-1h (45 mg, 0,1 mmol), triëthylamine (0,05 ml) en cyclisch 1-propaanfosforzuuranhydride (0,1 ml, 0,14 mmol) in 1,2-dichloorethaan (0,6 ml) werd gedurende 8 uur geroerd. De reactie werd in ethylether verdund, gewassen met 1 N waterig zoutzuur, verzadigd waterig natriumbicarbonaat, pekkel, gedroogd (Na_2SO_4) en in vacuo geconcentreerd, waardoor de titelverbinding (1A-1) als een witte vaste stof, 35 mg, werd opge-

leverd. ^1H NMR in CDCl_3 (ppm): δ 7,52 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,47 (br s, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,91 (br s, 2H); ms (LCMS) m/z = 456,3 (M+1).

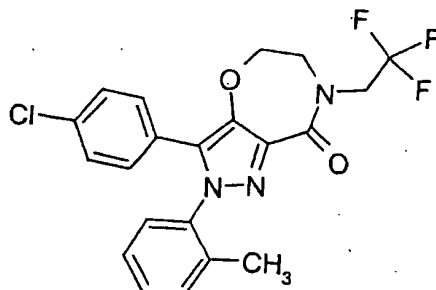
5 De beneden vermelde verbindingen werden bereid met gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die welke boven zijn beschreven voor de synthese van Verbinding 1A-1, en zijn geschetst in Schema I boven, met gebruikmaking van de juiste uitgangsmaterialen die commercieel verkrijgbaar zijn of die worden bereid met gebruikmaking van bereidingen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend zijn.



3-(4-Chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (1A-2): m/z
 25 = 416,4 (M+1)



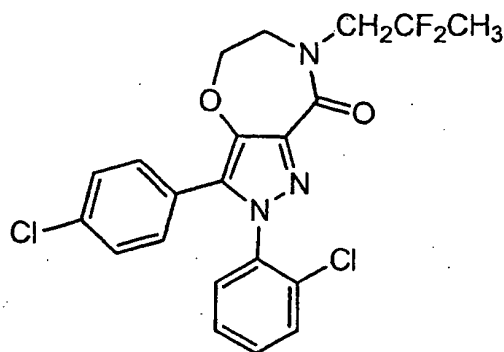
3-(4-Chloorfenyl)-7-isopropyl-2-o-tolyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (1A-3): $m/z = 396,4$ (M+1)



3-(4-Chloorfenyl)-2-o-tolyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (1A-4): $m/z = 436,2$ (M+1)

Voorbeeld 2

Bereiding van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (2A-1):

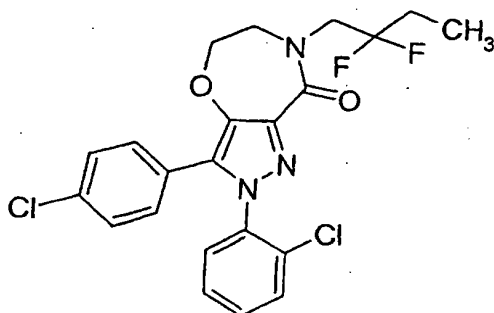


2A-1

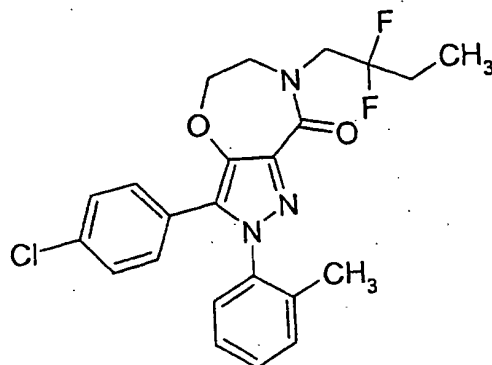
Aan een geroerde oplossing van 1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazool-3-carbonzuur-(2,2-difluorpropyl)-(2-hydroxyethyl)-amide I-3d (10 g, 21 mmol), trifenylfosfine (8,4 g, 31,5 mmol) in toluen (210 ml) werd 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8,0 g, 31,5 mmol) toegevoegd. Na 18 uur werd 20% ethylacetaat:hexanen (210 ml) toegevoegd, het mengsel werd gedurende 1 uur bij omgevingstemperatuur geroerd, en gefiltreerd. Het filtraat

werd in vacuo geconcentreerd en de resulterende olie werd
gechromatografeerd op silicagel (20-70% ethylace-
taat:hexanen) waardoor de titelverbinding (2A-1) als een
vaste stof, 7,8 g, werd opgeleverd. ¹H NMR in CDCl₃ (ppm) δ
7,53-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,24-7,21 (m, 2H),
7,16-7,13 (m, 2H), 4,45 (br s, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,90 (br
s, 2H), 1,69 (t, 3H); ms (LCMS) m/z = 452,2 (M+1). Ver-
brandingsanalyse berekend voor: C: 55,77%; H: 3,79%; N:
9,29%. Gevonden: C: 55,69%; H: 3,52%; N: 9,13%.

De beneden vermelde verbindingen werden bereid met
gebruikmaking van werkwijzen die analoog zijn met die wel-
ke boven zijn beschreven voor de synthese van Verbinding
2A-1, en zijn geschetst in Schema III boven, met gebruik-
making van de juiste uitgangsmaterialen die commercieel
verkrijgbaar zijn of worden bereid met gebruikmaking van
bereidingen die voor de gemiddelde vakman algemeen bekend
zijn.



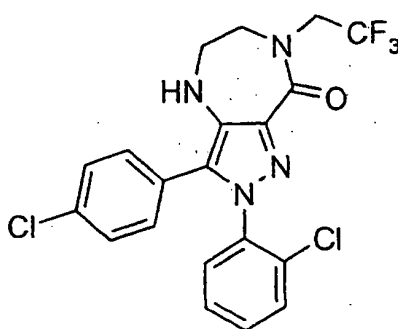
3-(4-Chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorbutyl)-
6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (2A-2):
m/z = 466,1 (M+1)



3-(4-Chloorfenyl)-7-(2,2-difluorbutyl)-2-o-tolyl-6,7-
dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (2A-3): m/z
 = 446,2 (M+1)

Voorbeeld 3

Bereiding van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-
(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-
e][1,4]diazepine-8-on (3A-1):



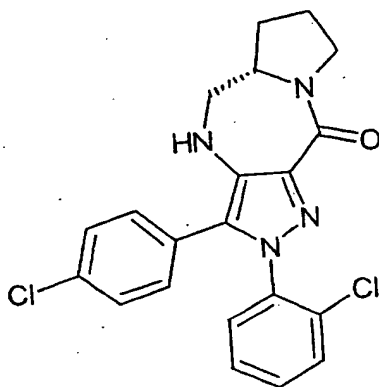
(3A-1)

Een oplossing van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloor-
 fenyl)-4-trifluoracetyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo-
 [4,3-e][1,4]diazepine-8-on (I-4f, 47 mg, 0,10 mmol) en NaH

(5 mg, dispersie van 60%, 0,12 mmol) in DMF (1,5 ml) werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur onder een N₂-atmosfeer geroerd, vervolgens werd trifluormethaansulfonzuur-2,2,2-trifluorethylester (22 microliter, 0,15 mmol) druppelsgewijs toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur geroerd, gedooft met verzadigd waterig NaCl en tweemaal geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met verzadigd waterig NaHCO₃ en verzadigd waterig NaCl, gedroogd en onder vacuüm geconcentreerd. Het ruwe residu werd gezuiverd op een chromatotron met gebruikmaking van platen van 1 mm en een oplosmiddelgradiënt van 1:1 hexanen/EtOAc tot 100% EtOAc tot 9:1 EtOAc/MeOH, waardoor 3A-1 als een amorf glas (6 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 455,4; ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7,50-7,37 (m, 4H), 7,32 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,29 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H).

Voorbeeld 4

Bereiding van 1-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclopenta-[f]azuleen-4-on (4A-1):



(4A-1)

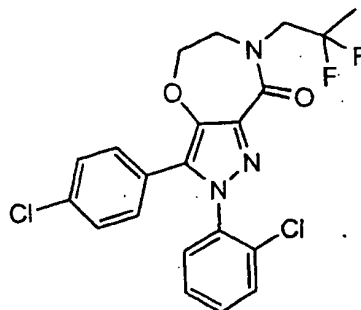
Diisopropylethylamine (250 microliter, 2 mmol) werd bij kamertemperatuur toegevoegd aan een mengsel van 1-(2-

chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-4-[(pyrrolidine-2-ylmethyl)-amino]-1H-pyrazool-3-carbonzuur (I-5b, 160 mg, 0,37 mmol) en HATU (380 mg, 1 mmol) in DMF (50 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 5 uur geroerd, gedooft met verzadigd waterig NaCl en tweemaal geëxtraheerd met EtOAc. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 0,5 M citroenzuur, 1 M K₂CO₃ en verzadigd waterig NaCl, gedroogd en *in vacuo* geconcentreerd. Het residu werd in CH₂Cl₂ tot een slurrie gemaakt en het oplosmiddel afgegoten, een proces dat nogmaals met EtOAc werd herhaald. De gecombineerde organische oplossingen werden onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd chromatografisch gezuiverd met gebruikmaking van platen van 4 mm en een oplosmiddelgradiënt van 10:1 EtOAc/MeOH tot 5:1 EtOAc/MeOH, waardoor 4A-1 als een witte vaste stof (46 mg) werd opgeleverd: +ES MS (M+1) 413,4; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,58 (bs, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 2H).

Het volgende demonstreert een alternatieve werkwijze voor het bereiden van verbindingen van de onderhavige uitvinding waarbij A stikstof is, B koolstof is en X O is.

Voorbeeld 5

Bereiding van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triazaazuleen-8-on (1-5A):



(1-5A)

Azijnzuur-3-[(2-chloorethyl)-(2,2-difluorpropyl)-carbamoyl]-1-(2-chloorfenyl)-5-(4-chloorfenyl)-1*H*-pyrazool-4-ylester I-6g (513,0 g, 0,97 mol) werd gesuspenseerd in 9,7 liter ethanol (levert een gebroken witte suspensie op).

5 Cesiumcarbonaat (348,0 g, 1,07 mol) werd portiegewijs als een vaste stof gedurende 2 minuten toegevoegd, terwijl de inwendige temperatuur tussen 21-27°C werd gehandhaafd. Noot: Bij Cs_2CO_3 -toevoeging werd het reactiemengsel vaalgeel (nog steeds een suspensie). De reactie werd gedurende

10 19 uur bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens werd het ruwe reactiemengsel door Celite® heen gefiltreerd om onoplosbare vaste stoffen te verwijderen, daarbij een helder, donkergeel filtraat opleverend. De Celite®-filterkoek werd gewassen met 2 liter ethanol. De ruwe productoplossing

15 werd *in vacuo* geconcentreerd en leverde een gele vaste stof op. Deze vaste stof werd weer opgelost in 7 liter methyleenchloride en het resulterende mengsel werd éénmaal gewassen met 5 liter half-verzadigd waterig NH_4Cl en éénmaal met 4 liter pek. De productrijke methyleenchloride-

20 laag werd *in vacuo* geconcentreerd tot een totaal volume van 2,5 liter. Noot: De methyleenchloridel laag was helder en donkerroodachtig wat betreft kleur. De productrijke methyleenchlorideoplossing werd behandeld met 105 g Darco, gevolgd door roeren onder refluxen gedurende 30 minuten.

25 Na afkoelen werd de Darco afgefiltreerd door middel van het door Celite® heen leiden van de oplossing. Noot: Ruwe productoplossing is helder donkeroranje wat betreft verschijning. Het filtraat van ruw product werd *in vacuo* geconcentreerd tot een totaal volume van 1,1 liter. Deze

30 productrijke methyleenchlorideoplossing werd gedurende 20 minuten toegevoegd aan 5 liter cyclohexaan terwijl een reactiepotttemperatuur van 50-60°C werd gehandhaafd. Noot: Halverwege de toevoeging van methyleenchlorideoplossing kwam precipitaat uit oplossing. Na volledige toevoeging

35 werd het methyleenchloride-oplosmiddel atmosferisch verwijderd (3,55 liter destillaten verzameld terwijl gelijktijdig 2 liter cyclohexaan aan de refluxende oplossing

werd toegevoegd) uit het reactiemengsel, door middel van het op 79°C (inwendige potttemperatuur) verhitten gedurende een periode van 2,5 uur. Zodra de inwendige temperatuur het kookpunt van cyclohexaan bereikte, was al het methyleenchloride verdrongen. Noot: Het reactiemengsel nam een zeer donkerroze/paarse kleur aan, met witte vaste stoffen gesuspendeerd. Het reactiemengsel werd gedurende 10 minuten bij 79°C gehouden, vervolgens op 50°C afgekoeld en gedurende 13 uur vastgehouden, gevolgd door afkoelen op 30°C en vasthouden gedurende 4 uur. Het geprecipiteerde product werd door middel van filtratie verzameld en de resulterende filterkoek werd gewassen met 3 liter cyclohexaan van kamertemperatuur, gevolgd door luchtdroging gedurende 3,5 uur. De geïsoleerde vaste stoffen werden verder gedurende 15 uur bij 50°C en 2 mm gedroogd (verlies bij drogen was slechts 0,2 g), waardoor 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on 1-5A (321,3 g, 73%) als een gebroken witte, vaste stof werd opgeleverd.

20

Herkristallisatie van 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on (1-5A):

3-(4-Chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on 1-5A (5,00 g, 11,1 mmol) werd opgelost in 20 ml methyleenchloride, waardoor een heldere oranje oplossing werd opgeleverd. Darco KBB (0,5 g) werd toegevoegd, gevolgd door verhitten onder refluxen en roeren gedurende 1 uur. Na afkoelen werd de Darco KBB afgefiltreerd door middel van het door Celite® heen leiden van de oplossing, daarbij een helder, lichtgeel filtraat opleverend. De Celite®-filterkoek werd gewassen met 10 ml methyleenchloride. Het eluent werd *in vacuo* geconcentreerd, waardoor een totaal volume van oplossing van ~20 ml werd opgeleverd. De geconcentreerde methyleenchlorideoplossing werd vervolgens verdund met 150 ml 2-propanol, waardoor een heldere, vaalgele

oplossing werd opgeleverd. Methyleenchloride werd uit de resulterende oplossing verwijderd door middel van het atmosferisch afdestilleren van 71 ml destillaten, toen de oplossing werd verhit van kamertemperatuur tot 82°C (kookpunt van 2-propanol). De oplossing werd vervolgens gedurende 3 uur van 82°C tot kamertemperatuur afgekoeld. Noot: Oplossing werd wazig rond de 34°C, gevolgd door precipitaatvorming. Het mengsel werd gedurende 62 uur bij kamertemperatuur geroerd, vervolgens op 0°C afgekoeld en gedurende 2,5 uur geroerd, voordat het precipitaat door middel van filtratie werd verzameld. De resulterende filterkoek werd gewassen met 80 ml van met ijs gekoelde 2-propanol, vervolgens gedurende 1 uur lucht-gedroogd. Het geherkristalliseerde 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on 1-5A (4,03 g, 81%) werd geïsoleerd als een zuiver witte, kristallijnen vaste stof.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ 7,49-7,46 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, rotameren, J=9,1 Hz), 7,16 (d, 2H, rotameren, J=8,7 Hz), 4,44 (dd, 2H, J=5,2 Hz, 1,9 Hz), 3,98 (t, 2H, J_{HF}= 13 Hz), 3,87 (t, 2H, J=3,7 Hz), 1,67 (t, 3H, J_{HF}= 19,1 Hz) Mass Spec (ESI): M+1=452,2

Naast de boven in Voorbeelden 1-5 beschreven verbindingen, kunnen de volgende verbindingen worden bereid met gebruikmaking van de werkwijzen en procedures die boven in Schema IV in het algemeen worden beschreven:

2-(2-Chloorfenyl)-3-(4-ethylfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;
2-(2-Chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-3-(4-ethylfenyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on
en

2-(2-Chloorfenyl)-3-(4-ethylfenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on

35

FARMACOLOGISCHE TESTS

De bruikbaarheid van de verbindingen van de onderhavige uitvinding bij de toepassing van de onderhavige uitvinding kan worden getoond aan de hand van activiteit in ten minste één van de protocollen die hierbeneden worden beschreven. De volgende acroniemen worden in de beneden beschreven protocollen gebruikt.

- BSA - bovien serumalbumine
- DMSO - dimethylsulfoxide
- 10 EDTA - ethyleendiaminetetra-azijnzuur
- PBS - fosfaat-gebufferde fysiologische zoutoplossing
- EGTA - ethyleenglycol-*bis*(β -amino-ethylether)-
N,N,N',N'-tetra-azijnzuur
- GDP - guanosinedifosfaat
- 15 sc - subcutaan
- po - oraal
- ip - intraperitoneaal
- icv - intracerebroventriculair
- iv - intraveneus

20 [3H]SR141716A-radioactief gemerkt N-(piperidine-1-yl)-5-(4-chloorfenyl)-1-(2,4-dichloorfenyl)-4-methyl-1H-pyrazool-3-carboxamide-hydrochloride, verkrijgbaar bij Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

25 [3H]CP-55940-radioactief gemerkt 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol, verkrijgbaar bij NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251-N-(piperidine-1-yl)-1-(2,4-dichloorfenyl)-5-(4-joodfenyl)-4-methyl-1H-pyrazool-3-carboxamide, verkrijg-
30 baar bij TocrisTM, Ellisville, MO.

Verbindingen met een activiteit <20 nM worden gewoonlijk getest in de CB-1-GTP γ -[³⁵S]-bindingsbepaling en de CB-2-bindingsbepaling, beneden beschreven in de sectie van biologische bindingsbepalingen. Uitgekozen verbindingen
35 worden vervolgens *in vivo* getest met gebruikmaking van één of meer van de functionele bepalingen die beneden zijn beschreven in de sectie van biologische functionele bepalingen.

gen. CB-1-bindende activiteiten van 0,5 - 250 nM werden waargenomen voor Voorbeelden 1-5.

In vitro biologische bepalingen

5 Biobepalingssystemen voor het bepalen van de CB-1- en CB-2-bindende eigenschappen en farmacologische activiteit van cannabinoïdreceptor-liganden worden beschreven door Roger G. Pertwee in "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, **6**, 635-664 (1999) en
10 in WO 92/02640 (Amerikaanse aanvraag 07/564,075, ingediend op 8 augustus 1990, hier bij referentie opgenomen).

De volgende bepalingen werden ontworpen om verbindingen te detecteren die de binding van [³H]SR141716A (selectief radioactief gemerkt CB-1-ligand) en [³H]5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol; radioactief gemerkt CB-1-/CB-2-ligand) aan
15 hun respectieve receptoren remmen.

Ratten-CB-1-receptor-bindingsprotocol

PelFreeze hersenen (verkrijgbaar bij Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) werden in stukken gesneden en
20 in weefselbereidingsbuffer (5 mM Tris-HCl, pH = 7,4 en 2 mM EDTA) geplaatst, bij hoge snelheid met een polytron gehomogeniseerd en gedurende 15 minuten op ijs gehouden. Het homogenaat werd vervolgens gedurende 5 minuten bij 4°C bij
25 1.000 X g geroteerd. Het supernatant werd gewonnen en gedurende 1 uur bij 4°C bij 100.000 X G gecentrifugeerd. De pellet werd vervolgens geresuspendeerd in 25 ml TME (25 mM Tris, pH = 7,4, 5 mM MgCl₂, en 1 mM EDTA) per gebruikte hersenen. Een eiwitbepaling werd uitgevoerd en 200 µl
30 weefsel, in totaal 20 µg bedragend, werd aan de bepaling toegevoegd.

De testverbindingen werden verdund in geneesmiddelenbuffer (0,5% BSA, 10% DMSO en TME) en vervolgens werd 25 µl toegevoegd aan een polypropyleenplaat met diepe putjes.
35 [³H]SR141716A werd verdund in een ligandbuffer (0,5% BSA plus TME) en 25 µl werd aan de plaat toegevoegd. Een BCA-eiwitbepaling werd gebruikt om de juiste weefselconcentra-

tie te bepalen en vervolgens werd 200 µl rattenhersenweef-
 sel bij de juiste concentratie aan de plaat toegevoegd. De
 platen werden bedekt en gedurende 60 minuten bij 20°C in
 een incubator geplaatst. Aan het einde van de incubatiepe-
 riode werd 250 µl stopbuffer (5% BSA plus TME) aan de re-
 actieplaat toegevoegd. De platen werden vervolgens met be-
 hulp van Skatron geoogst op GF/B-filtermatten die waren
 voorgeweekt in BSA (5 mg/ml) plus TME. Ieder filter werd
 tweemaal gewassen. De filters werden overnacht gedroogd.
 In de morgen werden de filters geteld op een Wallac Be-
 taplateTM-teller (verkrijgbaar bij PerkinElmer Life Scien-
 cesTM, Boston, MA).

Humane CB-1-receptor-bindingsprotocol

Humane embryonale nier 293 (HEK 293)-cellen die waren
 getransfecteerd met het CB-1-receptor-cDNA (verkregen van
 Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) werden ge-
 oogst in homogeniseringsbuffer (10 mM EDTA, 10 mM EGTA, 10
 mM Na-Bicarbonaat, proteaseremmers; pH = 7,4) en gehomoge-
 niseerd met een Dounce Homogenizer. Het homogenaat werd
 vervolgens gedurende 5 minuten bij 4°C bij 1.000 X g gero-
 teerd. Het supernatant werd gewonnen en gedurende 20 minu-
 ten bij 4°C bij 25.000 X G gecentrifugeerd. De pellet werd
 vervolgens geresuspendeerd in 10 ml homogeniseringsbuffer
 en gedurende 20 minuten bij 4°C bij 25.000 X G opnieuw ge-
 roteerd. De definitieve pellet werd geresuspendeerd in 1
 ml TME (25 mM Tris-buffer (pH = 7,4) die 5 mM MgCl₂ en 1
 mM EDTA bevatte). Een eiwitbepaling werd uitgevoerd en 200
 µl weefsel, in totaal 20 µg bedragend, werd aan de bepa-
 ling toegevoegd.

De testverbindingen werden verdund in geneesmiddel-
 buffer (0,5% BSA, 10% DMSO en TME) en vervolgens werd 25
 µl toegevoegd aan een polypropyleenplaat met diepe putjes.
 [³H]SR141716A werd verdund in een ligandbuffer (0,5% BSA
 plus TME) en 25 µl werd aan de plaat toegevoegd. De platen
 werden bedekt en gedurende 60 minuten bij 30°C in een in-
 cubator geplaatst. Aan het einde van de incubatieperiode
 werd 250 µl stopbuffer (5% BSA plus TME) aan de reactie-

plaat toegevoegd. De platen werden vervolgens met behulp van Skatron geoogst op GF/B-filtermatten die waren voorge-weekt in BSA (5 mg/ml) plus TME. Ieder filter werd twee-maal gewassen. De filters werden overnacht gedroogd. In de
 5 morgen werden de filters geteld op een Wallac BetaplateTM-teller (verkrijgbaar bij PerkinElmer Life SciencesTM, Boston, MA).

CB-2-receptor-bindingsprotocol

Chinese hamster-ovarium-K1 (CHO-K1)-cellen die waren
 10 getransfecteerd met CB-2-cDNA (verkregen van Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) werden geoogst in weefselbereidingsbuffer (5 mM Tris-HCl-buffer (pH = 7,4) die 2 mM EDTA bevatte), bij hoge snelheid met een polytron gehomogeniseerd en gedurende 15 minuten op ijs gehouden.
 15 Het homogenaat werd vervolgens gedurende 5 minuten bij 4°C bij 1.000 X g geroteerd. Het supernatant werd gewonnen en gedurende 1 uur bij 4°C bij 100.000 X G gecentrifugeerd. De pellet werd vervolgens geresuspendeerd in 25 ml TME (25 mM Tris-buffer (pH = 7,4) die 5 mM MgCl₂ en 1 mM EDTA be-
 20 vatte) per gebruikte hersenen. Een eiwitbepaling werd uitgevoerd en 200 µl weefsel, in totaal 10 µg bedragend, werd aan de bepaling toegevoegd.

De testverbindingen werden verdund in geneesmiddel-
 buffer (0,5% BSA, 10% DMSO en 80,5% TME) en vervolgens
 25 werd 25 µl toegevoegd aan de polypropyleenplaat met diepe putjes. [3H]5-(1,1-Dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol werd verdund in een li-
 gandbuffer (0,5% BSA en 99,5% TME) en vervolgens werd aan
 ieder putje 25 µl bij een concentratie van 1 nM toege-
 30 voegd. Een BCA-eiwitbepaling werd gebruikt om de juiste weefselconcentratie te bepalen en 200 µl van het weefsel bij de juiste concentratie werd aan de plaat toegevoegd. De platen werden bedekt en gedurende 60 minuten bij 30°C in een incubator geplaatst. Aan het einde van de incuba-
 35 tieperiode werd 250 µl stopbuffer (5% BSA plus TME) aan de reactieplaat toegevoegd. De platen werden vervolgens met behulp van Skatron-opmaak geoogst op GF/B-filtermatten die

5 CB-1-GTPy- $[^{35}\text{S}]$ -bindingsbepaling

Membranen werden bereid uit CHO-K1-cellen die stabiel waren getransfecteerd met het cDNA voor humane CB-1-receptor. Membranen werden uit cellen bereid zoals beschreven door Bass et al., in "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," Molecular Pharmacology, **50**, 709-715 (1996). GTPy- $[^{35}\text{S}]$ -bindingsbepalingen werden in duplo uitgevoerd in een FlashPlateTM-opmaak met 96 putjes met gebruikmaking van 100 pM GTPy $[^{35}\text{S}]$ en 10 μg membraan per putje, in bepalingbuffer, bestaande uit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 3 mM MgCl_2 , pH 7,4, 10 mM MgCl_2 , 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30 μM GDP, 0,1% bovien serumalbumine en de volgende proteaseremmers: 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bacitracine, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ benzamidine, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aprotinine, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ leupeptine. De bepalingmix werd vervolgens gedurende 10 minuten geïncubeerd met toenemende concentraties antagonist (10^{-10} M tot 10^{-5} M) en geprovoceerd met de cannabinoid-agonist 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol (10 μM). Bepalingen werden gedurende één uur bij 30°C uitgevoerd. De FlashPlatesTM werden vervolgens gedurende 10 minuten bij 2000 X g gecentrifugeerd. Stimulatie van GTPy $[^{35}\text{S}]$ -binding werd vervolgens gekwantificeerd met gebruikmaking van een Wallac Microbeta. EC_{50} -berekeningen werden gedaan met gebruikmaking van PrismTM door Graphpad.

30 Invers agonisme werd gemeten in de afwezigheid van agonist.

CHO-K1-cellen die waren gecotransfecteerd met het
35 cDNA voor humane CB-1-receptor (verkregen van Dr. Debra
Kendall, University of Connecticut) en het promiscue G-
eiwit G16, werden voor deze bepaling gebruikt. Cellen wer-

den 48 uur van tevoren uitgeplaat bij 12500 cellen per putje op met collageen beklede, zwarte heldere bepalingenplaten met 384 putjes. Cellen werden gedurende één uur geïncubeerd met 4 μ M Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) dat 2,5 mM probenicide en pluronzuur (0,04%) bevatte. De platen werden vervolgens 3 keer gewassen met HEPES-gebufferde fysiologische zoutoplossing (bevattende probenicide; 2,5 mM) om bovenmatige kleurstof te verwijderen. Na 20 min werden de platen individueel aan de FLIPR toegevoegd en fluorescentieniveau's werden continu gevolgd gedurende een periode van 80 seconden. Toevoegingen van verbinding werden gelijktijdig aan alle 384 putjes gedaan, na 20 seconden van basislijn. Bepalingen werden in triplo uitgevoerd en concentratie-responscurven met 6 punten werden gegenereerd. Antagonistverbindingen werden vervolgens geprovoceerd met 3 μ M WIN 55,212-2 (agonist). Data werden geanalyseerd met gebruikmaking van Graph Pad Prism.

Detectie van inverse agonisten

Het volgende cyclisch-AMP-bepalingsprotocol met gebruikmaking van intacte cellen werd gebruikt om activiteit van inverse agonist te bepalen.

Cellen werden uitgeplaat in een plaat met 96 putjes bij een uitplaatdichtheid van 10.000-14.000 cellen per putje bij een concentratie van 100 μ l per putje. De platen werden gedurende 24 uur in een incubator van 37°C geïncubeerd. Het medium werd verwijderd en medium dat serum miste (100 μ l), werd toegevoegd. De platen werden vervolgens gedurende 18 uur bij 37°C geïncubeerd.

Serumvrij medium dat 1 mM IBMX bevatte, werd aan ieder putje toegevoegd, gevolgd door 10 μ l testverbinding (1:10 voorraadoplossing (25 mM verbinding in DMSO) in 50% DMSO/PBS) die 10 X verdund was in PBS met 0,1% BSA. Na gedurende 20 minuten incuberen bij 37°C werd 2 μ M Forskolin toegevoegd en vervolgens gedurende een bijkomende 20 minuten bij 37°C geïncubeerd. Het medium werd verwijderd, 100 μ l 0,01 N HCl werd toegevoegd en vervolgens gedurende 20 minuten bij kamertemperatuur geïncubeerd. Cellysaat (75

μl), samen met 25 μl bepalingbuffer (geleverd in Flash-Plate™ cAMP-bepalingskit, verkrijgbaar bij NEN Life Science Products Boston, MA) werd in een Flashplaat gebracht. cAMP-standaarden en cAMP-tracer werden toegevoegd, daarbij
 5 het protocol van de kit volgend. De flitsplaat werd vervolgens gedurende 18 uur bij 4°C geïncubeerd. De inhoud van de putjes werd opgezogen en geteld in een Scintillatie-teller.

In vivo biologische bepalingen

10 Het is aangetoond dat cannabinoïd-agonisten zoals Δ⁹-tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC) en 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol vier kenmerkende gedragingen in muizen beïnvloeden, gezamenlijk bekend als de Tetrad. Voor een beschrijving van deze gedragingen zie: Smith, P.B., et al. in "The pharmacological
 15 activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." J. Pharmacol. Exp. Ther., **270**(1), 219-227 (1994) en Wiley, J., et al. in "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," Eur. J. Pharmacol., **276**(1-2), 49-
 20 54 (1995). Omkering van deze activiteiten in de locomotor-activiteit-, katalepsie-, hypothermie- en hete plaat-bepalingen die beneden worden beschreven, verschaft een screen voor *in vivo* activiteit van CB-1-antagonisten.

Alle data worden gepresenteerd als % omkering op basis van agonist alléén met gebruikmaking van de volgende
 25 formule:
$$\frac{(5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol/agonist - vehiculum/agonist)}{(vehiculum/vehiculum - vehiculum/agonist)}$$
 Negatieve getallen geven een versterking van de agonistactiviteit of
 30 niet-antagonistactiviteit aan. Positieve getallen geven een omkering van activiteit voor die specifieke test aan.

Locomotoractiviteit

Mannelijke ICR-muizen (n=6; 17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) werden voorbehandeld
 35 met testverbinding (sc, po, ip of icv). Vijftien minuten later werden de muizen geprovoceerd met 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol

(sc). Vijfentwintig minuten na de agonist-injectie werden de muizen in doorzichtige kooien van acryl (431,8 cm x 20,9 cm x 20,3 cm) geplaatst die schone houtkrullen bevatten. Men liet de proefdieren gedurende een totaal van ongeveer 5 minuten de omgeving verkennen, en de activiteit werd geregistreerd door middel van infrarood- bewegingsdetectoren (verkrijgbaar bij Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) die op de bovenkant van de kooien werden geplaatst. De data werden met behulp van de computer verzameld en uitgedrukt als "bewegingseenheden".

Katalepsie

Mannelijke ICR-muizen (n=6; 17-19 g bij aankomst) werden voorbehandeld met testverbinding (sc, po, ip of icv). Vijftien minuten later werden de muizen geprovoceerd met 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol (sc). Negentig minuten na injectie werden de muizen op een stalen ring van 6,5 cm geplaatst die was vastgemaakt aan een ringstatief bij een hoogte van ongeveer 12 inch. De ring werd in een horizontale oriëntatie opgesteld en de muis werd in de opening van de ring opgehangen, waarbij voor- en achterpoten de omtrek vastpakten. De duur dat de muis volledig onbeweeglijk bleef (behalve ademhalingsbewegingen) werd gedurende een periode van 3 minuten geregistreerd.

De data werden gepresenteerd als een percentage onbeweeglijkheid-notering. De notering werd berekend door middel van het delen van het aantal seconden dat de muis onbeweeglijk blijft door de totale tijd van de waarnemingsperiode, en het vermenigvuldigen van het resultaat met 100. Een percentage omkering op basis van de agonist werd vervolgens berekend.

Hypothermie

Mannelijke ICR-muizen (n=5; 17-19 g bij aankomst) werden voorbehandeld met testverbindingen (sc, po, ip of icv). Vijftien minuten later werden muizen geprovoceerd met de cannabinoïd-agonist 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol (sc). Vijfen-

zestig minuten na agonist-injectie werden rectale lichaamstemperaturen opgenomen. Dit werd gedaan door middel van het ongeveer 2-2,5 cm in het rectum inzetten van een kleine thermostaatsonde. Temperaturen werden tot de
 5 dichtstbijzijnde tiende van een graad geregistreerd

Hete plaat

Mannelijke ICR-muizen (n=7; 17-19 g bij aankomst) worden voorbehandeld met testverbindingen (sc, po, ip of iv). Vijftien minuten later werden muizen geprovoceerd met
 10 een cannabinoïd-agonist 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-fenol (sc). Vijfentwintig minuten later werd iedere muis getest op omkering van analgesie met gebruikmaking van een standaard-hete plaat-meter (Columbus Instruments). De hete plaat was 10"
 15 x 10" x 0,75" met een omringende, doorzichtige wand van acryl. Latentie om te schoppen, achterpoot te likken of deze snel heen en weer te bewegen, of om van het platform te springen, werd tot de dichtstbijzijnde tiende van een seconde geregistreerd. De timer werd geactiveerd door de
 20 experimentator en iedere test had een grens van 40 seconden. Data werden gepresenteerd als een percentage omkering van de door agonist geïnduceerde analgesie.

Voedselopname

De volgende screen werd gebruikt om de werkzaamheid
 25 van testverbindingen wat betreft het remmen van voedselopname in Sprague-Dawley-ratten na een overnacht vasten te evalueren.

Mannelijke Sprague-Dawley-ratten werden verkregen bij Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). De ratten werden individueel gehuisvest en voer in poedervorm gevoerd. Zij werden op een licht/donker-cyclus van 12 uur gehouden en ontvingen voedsel en water *ad libitum*. Men liet de dieren gedurende een periode van één week aan het vivarium wennen voordat het testen werd uitgevoerd. Het
 35 testen werd voltooid gedurende het lichtgedeelte van de cyclus.

Om de werkzaamheidsscreen voor voedselopname uit te voeren, werden ratten de middag voorafgaand aan het testen overgebracht naar individuele testkooien zonder voedsel, en de ratten werden overnacht gevast. Na het overnacht

5 vasten, werden ratten de volgende morgen gedoseerd met vehiculum of testverbindingen. Een bekende antagonist werd gedoseerd (3 mg/kg) als een positieve controle, en een controlegroep ontving alléén vehiculum (géén verbinding). De testverbindingen werden gedoseerd bij trajecten tussen

10 0,1 en 100 mg/kg, afhankelijk van de verbinding. Het standaardvehiculum was 0,5% (w/v) methylcellulose in water en de standaardroute van toediening was oraal. Er werden echter verschillende vehiculi en routes van toediening gebruikt om, wanneer vereist, tegemoet te komen aan ver-

15 schillende verbindingen. Aan de ratten werd 30 minuten na het doseren voedsel verschaft, en het Oxyman geautomatiseerde voedselopnamesysteem (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) werd in werking gesteld. Voedselopname van de individuele rat werd continu, met tussenpozen van 10 minu-

20 ten, gedurende een periode van twee uur geregistreerd. Wanneer vereist, werd voedselopname handmatig geregistreerd met gebruikmaking van een elektronische weegschaal; voedsel werd iedere 30 minuten nadat voedsel werd verschaft tot maximaal vier uur nadat voedsel werd ver-

25 schaft, gewogen. Werkzaamheid van verbinding werd bepaald door middel van het vergelijken van het voedselopnamepatroon van verbinding-behandelde ratten met vehiculum en de standaard-positieve controle.

Alcoholopname

30 Het volgende protocol evalueert de effecten van alcoholopname in vrouwelijke ratten die een voorkeur voor alcohol hebben (P) (gefokt bij Indiana University) met een uitgebreid verleden van drinken. De volgende referenties verschaffen gedetailleerde beschrijvingen van P-ratten:

35 Li, T.-K., et al., "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McClearn C.E., Deitrich R.A. en

Erwin V.G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L, et al., "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, **3**, Academic Press, New York, 537-544 (1977) en Lumeng, L, et al., "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -non-preferring rats," Pharmacol, Biochem Behav., **16**, 125-130 (1982).

Aan vrouwelijke ratten werd dagelijks, bij het begin van de donkercyclus, 2 uur toegang tot alcohol (10% v/v en water, 2-fles-keuze) verleend. De ratten werden op een omgekeerde cyclus gehouden om interacties van de experimenter te vergemakkelijken. De dieren werden aanvankelijk aan vier groepen toegekend die waren gelijkgesteld voor alcoholopnames: Groep 1 - vehiculum (n=8); Groep 2 - positieve controle (bv. 5,6 mg/kg AM251; n=8); Groep 3 - lage dosis testverbinding (n=8) en Groep 4 - hoge dosis testverbinding (n=8). Testverbindingen werden gewoonlijk gemengd in een vehiculum van 30% (w/v) β -cyclodextrine in gedestilleerd water, bij een volume van 1-2 ml/kg. Vehiculuminjecties werden aan alle groepen gegeven gedurende de eerste twee dagen van het experiment. Dit werd gevolgd door 2 dagen van geneesmiddelinjecties (aan de juiste groepen) en een einddag van vehiculuminjecties. Op de dagen van geneesmiddelinjectie werden geneesmiddelen 30 minuten voorafgaand aan een alcoholtoegangsperiode van 2 uur, sc gegeven. Alcoholopname werd voor alle dieren gemeten gedurende de testperiode, en een vergelijking werd gemaakt tussen geneesmiddel- en vehiculum-behandelde dieren om effecten van de verbindingen op alcoholgedrag te bepalen.

Bijkomende studies naar het drinken werden gedaan onder gebruik van vrouwelijke C57Bl/6-muizen (Charles River). Verscheidene studies hebben aangetoond dat deze stam van muizen gemakkelijk alcohol zal consumeren, waarbij weinig tot geen manipulatie vereist is (Middaugh et al., "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender

and Procedural Variables" Alcohol, 17(3), 175-183, 1999; Le et al., "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALB/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

5 Voor onze doeleinden werden bij aankomst (17-19 g) muizen individueel gehuisvest en onbeperkt toegang verleend tot rattenvoer in poedervorm, water en een alcoholoplossing van 10% (w/v). Na 2-3 weken van onbeperkte toegang werd water gedurende 20 uur beperkt en alcohol werd
10 beperkt tot dagelijks slechts 2 uur toegang. Dit werd gedaan op een zodanige manier dat de toegangsperiode bestond uit de laatste 2 uur van het donkere deel van de lichtcyclus.

Zodra het drinkgedrag zich stabiliseerde, begon het
15 testen. Muizen werden stabiel beschouwd wanneer de gemiddelde alcoholconsumptie gedurende 3 dagen $\pm$ 20% van het gemiddelde voor alle 3 de dagen was. Dag 1 van de test bestond uit het feit dat alle muizen vehiculuminjectie (sc of ip) ontvingen. Dertig tot 120 minuten na injectie werd
20 toegang verleend tot alcohol en water. Alcoholconsumptie voor die dag werd berekend (g/kg), en groepen werden bepaald (n=7-10) zodat alle groepen dubbelzinnige alcoholopname hadden. Op dag 2 en 3 werden muizen geïnjecteerd met vehiculum of geneesmiddel, en hetzelfde protocol als de
25 vorige dag werd gevolgd. Dag 4 bestond uit uitwassing en er werden geen injecties gegeven. Data werden geanalyseerd met gebruikmaking van ANOVA met herhaalde metingen. Verandering in water- of alcoholconsumptie werd vergeleken met vehiculum voor iedere dag van de test. Positieve resulta-
30 ten zouden moeten worden geïnterpreteerd als een verbinding die in staat was om alcoholconsumptie significant te verminderen, terwijl deze geen effect op water had

Zuurstofconsumptie

Werkwijzen:

35 Zuurstofconsumptie door het gehele lichaam wordt gemeten met gebruikmaking van een indirecte calorimeter (Oxymax van Columbus Instruments, Columbus, OH) bij manne-

lijke Sprague Dawley-ratten (indien een andere rattenstam of vrouwelijke ratten worden gebruikt, zal dit worden gespecificeerd). Ratten (300-380 g lichaamsgewicht) worden in de calorimeterkamers geplaatst en de kamers worden in
5 activiteitsmonitors geplaatst. Deze studies worden gedaan gedurende de lichtcyclus. Voorafgaand aan de meting van zuurstofconsumptie worden de ratten ad libitum met standaardvoer gevoerd. Gedurende de meting van zuurstofconsumptie is voedsel niet beschikbaar. Basale zuurstofcon-
10 sumptie van pre-dosis en ambulante activiteit worden iedere 10 minuten gedurende 2,5 tot 3 uur gemeten. Aan het einde van de periode van basale pre-dosering worden de kamers geopend en aan de dieren wordt een enkelvoudige dosis van verbinding toegediend (het gebruikelijke dosistraject
15 is 0,001 tot 10 mg/kg) door middel van orale maagsonde (of andere route van toediening zoals gespecificeerd, i.e. sc, ip, iv). Geneesmiddelen worden bereid in methylcellulose, water of ander gespecificeerd vehiculum (voorbeelden omvatten PEG400, 30% beta-cyclodextran en propyleenglycol).
20 Zuurstofconsumptie en ambulante activiteit worden iedere 10 minuten gedurende een bijkomende 1-6 uur na dosering gemeten.

De Oxymax-calorimetersoftware berekent de zuurstofconsumptie (ml/kg/h), gebaseerd op de stroomsnelheid van
25 lucht door de kamers heen en verschil in zuurstofgehalte bij inlaat- en uitvoeropeningen. De activiteitsmonitors hebben 15 infrarode lichtstralen die op iedere as op één inch afstand van elkaar zijn geplaatst, ambulante activiteit wordt geregistreerd wanneer twee opeenvolgende stralen worden onderbroken, en de resultaten worden geregi-
30 streerd als tellingen.

Zuurstofconsumptie tijdens rusten, gedurende pre- en post-dosering, wordt berekend door middel van het gemiddelde te nemen van de O₂-consumptiewaarden van 10 min,
35 daarbij perioden van hoge ambulante activiteit (telling van ambulante activiteit > 100) uitsluitend en de eerste 5 waarden van de pre-dosisperiode en de eerste waarde uit de

post-dosisperiode uitsluitend. Verandering in zuurstofconsumptie wordt gerapporteerd als percentage, en wordt berekend door middel van het delen van de zuurstofconsumptie tijdens rusten van post-dosering door de zuurstofconsumptie van pre-dosis $\times 100$. Experimenten zullen kenmerkend worden gedaan met $n = 4-6$ ratten en gerapporteerde resultaten zijn gemiddelde $\pm$ SEM.

Interpretatie:

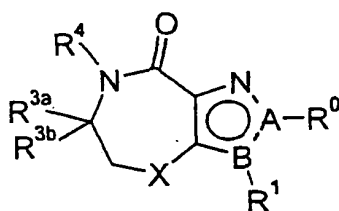
- 10 Een toename in zuurstofconsumptie van $> 10\%$ wordt beschouwd als een positief resultaat. Historisch hebben vehiculum-behandelde ratten geen verandering in zuurstofconsumptie op basis van pre-dosis basaal.

5

CONCLUSIES

1. Verbinding met de Formule (I)

10



(I)

15

waarbij

A stikstof is en B koolstof is, of A koolstof is en B stikstof is;

20 R^0 een aryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, of een heteroaryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, is;

R^1 aryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, heteroaryl, eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten, $-\text{CH}=\text{CH}-R^{1a}$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-R^{1a}$ is, waarin
25 R^{1a} waterstof of een chemische rest gekozen uit (C_1-C_8) alkyl, 3- tot 8-ledige gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring(en), 3- tot 6-ledige gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, aryl of heteroaryl is, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd
30 met één of meer substituenten;

X O, S, SO, SO₂, $-\text{N}(\text{R}^{2a})-$ of $-\text{C}(\text{R}^{2b})(\text{R}^{2c})-$ is, waarin R^{2a} , R^{2b} en R^{2c} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_4) alkyl, halogeen-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl of (C_1-C_5) acyl zijn;

R^{3a} en R^{3b} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_6) alkyl
35 of halogeen-gesubstitueerd (C_1-C_6) alkyl zijn,

of R^{3a} of R^{3b} , samen genomen met R^4 een volledig of gedeeltelijk verzadigde 5- tot 6-ledige heterocyclische ring

vormt, waarbij de heterocyclische ring eventueel een bijkomend heteroatoom bevat, gekozen uit zuurstof, stikstof of zwavel en eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten; en

5 R^4 een chemische rest is, gekozen uit de groep bestaande uit (C_1-C_8) alkyl, aryl, heteroaryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, een of meer 3- tot 8-ledige gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ringen, heteroaryl(C_1-C_3)alkyl, 5-6-ledig lacton, 5- tot 6-ledig lactam, en een
10 3- tot 8-ledige, gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten,

 of R^4 , samengenomen met R^{3a} of R^{3b} , een volledig of gedeeltelijk verzadigde 5- tot 6-ledige heterocyclische ring
15 vormt, waarbij de heterocyclische ring eventueel een bijkomend heteroatoom bevat, gekozen uit zuurstof, stikstof of zwavel en eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten;

 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een pro-
20 drug van die verbinding of dat zout, of een solvaat of hydraat van die verbinding, dat zout of die prodrug.

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij A stikstof is en B koolstof is;

25 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

3. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij A koolstof is en B stikstof is;

30 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

4. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, waarbij X zuurstof is;

35 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

5. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, waarbij X $-C(R^{2b})(R^{2c})-$ is;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

5

6. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, waarbij X $-N(R^{2a})-$ is;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

10

7. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, waarbij X S, SO of SO_2 is;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

15

8. Verbinding volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij R^{3a} en R^{3b} ieder onafhankelijk waterstof, (C_1-C_4) alkyl of fluor-gesubstitueerd (C_1-C_4) alkyl zijn;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

20

9. Verbinding volgens conclusie 8, waarbij R^4 een chemische rest is, gekozen uit de groep bestaande uit (C_1-C_8) alkyl, aryl (C_1-C_4) alkyl en 3- tot 8-ledige gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring(en) en 3- tot 8-ledige gedeeltelijk of volledig verzadigde heteroring, waarbij de chemische rest eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten;

of R^4 , samengenomen met R^{3a} of R^{3b} , een volledig of gedeeltelijk verzadigde 5- tot 6-ledige heterocyclische ring vormt, waarbij die heterocyclische ring eventueel is gesubstitueerd met één of meer substituenten;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

35

10. Verbinding volgens conclusie 9, waarbij R^0 en R^1 ieder onafhankelijk een fenyl zijn, gesubstitueerd met 1

tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit halogeen, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halogeen-gesubstitueerd (C₁-C₄)alkyl en cyaan;

een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een
5 solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout.

11. Verbinding gekozen uit de groep bestaande uit

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-
10 azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorbutyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

15 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-isopropyl-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]-diazepine-8-on;

20 1-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclopenta[f]azuleen-4-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]-diazepine-8-on;

25 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-2,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2,3,4a,10-tetra-azabenzof-
30 azuleen-4-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-1-(4-chloorfenyl)-9-methyl-
35 5,6,7,7a,8,9-hexahydro-2H-2,3,4a,9-tetra-azacyclopenta[f]-azuleen-4-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-on;

5 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

10 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-4 λ^4 -thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on en

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-thia-1,2,7-triaza-azuleen-8-on.

of een solvaat of hydraat van die verbinding.

12. Verbinding die 3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on is.

13. Verbinding gekozen uit de groep bestaande uit 2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2-difluorpropyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-oxa-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-2H,5H-4-oxa-1,2,7-triaza-azuleen-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]-diazepine-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4-methyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on;

3-(4-chloorfenyl)-2-(2-chloorfenyl)-4,6,6-trimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-4-oxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;

2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-4,4-dioxo-7-(2,2,2-trifluorethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-4 λ^4 -thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on en

2-(2-chloorfenyl)-3-(4-chloorfenyl)-6,6-dimethyl-7-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-3H,5H-4-thia-1,3,7-triaza-azuleen-8-on;

of een solvaat of hydraat van die verbinding.

14. Farmaceutisch preparaat omvattende (1) een verbinding volgens één van de voorgaande conclusies, een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van die verbinding of dat zout; en (2) een farmaceutisch aanvaardbare excipiënt, verdunningsmiddel of drager; en (3) eventueel ten minste één bijkomend farmaceutisch middel gekozen uit de groep bestaande uit een partiële nicotinereceptoragonist, een opioïd-antagonist, een dopaminerg middel, een aandachtstekortstoornis-middel, een apo-B/MTP-remmer, een 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase-1-remmer, peptide YY₃₋₃₆ of een analogon daarvan, een MCR-4-agonist, een CCK-A-agonist, een monoamineheropnameremmer, een sympathicomimetisch middel, een β_3 -adrenerge receptor-agonist, een dopamine-agonist, een melanocytstimulerend-hormoon-receptor-analogon, een 5-HT_{2c}-receptor-agonist, een melanineconcentrerend-hormoon-antagonist, leptine, een leptine-analogon, een leptinereceptor-agonist, een galanine-antagonist, een lipaseremmer, een bombesine-agonist, een neuropeptide-Y-receptor-antagonist, een thyromimetisch middel, dehydro-epiandrosteron of ana-

logon daarvan, een glucocorticoïdreceptor-antagonist, een orexinereceptor-antagonist, een glucagon-achtig-peptide-1-receptor-agonist, een ciliaire neurotrofe factor, een hu-
maan agouti-gerelateerd-eiwit-antagonist, een ghrelinere-
5 ceptor-antagonist, een histamine-3-receptor-antagonist of
inverse agonist, en een neuromedine-U-receptor-agonist.

15. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1
bij de bereiding van een geneesmiddel voor het behandelen
10 van een ziekte, aandoening of stoornis die wordt gemodu-
leerd door een cannabinoïdreceptor-antagonist.

-o-o-o-



ONDERZOEKSRAPPORT

BETREFFENDE HET RESULTAAT VAN HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

RELEVANTE LITERATUUR

Categorie ¹	Literatuur met, voor zover nodig, aanduiding van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) nr.	Classificatie (IPC)
	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C -----		INV. C07D498/04 C07D487/14 A61K31/5517 A61K31/553 A61P3/04
E	WO 2005/044822 A (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US];) 19 mei 2005 (2005-05-19) * het gehele document *	1-16	
E	WO 2006/035310 A (PFIZER PROD INC [US]; BRANDT THOMAS ANDREW [US]) 6 april 2006 (2006-04-06) * het gehele document *	1-16	ADD. C07D267/00 C07D231/00 C07D243/00 C07D209/00
E	WO 2004/098520 A2 (IRM LLC; WAN, YONGQIN; GRAY, NATHANAEL, S) 18 november 2004 (2004-11-18) * het gehele document *	1-16	
P,X	WO 2004/094429 A1 (PFIZER PRODUCTS INC; CARPINO, PHILIP, ALBERT; DOW, ROBERT, LEE) 4 november 2004 (2004-11-04) * het gehele document *	1-16	Onderzochte gebieden van de techniek
P,X	WO 2004/094421 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CARPINO PHILIP ALBERT [US]; DOW ROBERT LEE [US]) 4 november 2004 (2004-11-04) * het gehele document *	1-16	C07D A61K
A	WO 01/58869 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LEFOTHERIS, KATERINA; ZHAO, RULIN; CHEN,) 16 augustus 2001 (2001-08-16) * het gehele document *	1-16	
	----- -/--		
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:			

Plaats van onderzoek:

München

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:

27 Juni 2007

Bevoegd ambtenaar:

Fink, Dieter

¹ CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR

X: de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur
Y: de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht
A: niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft
O: niet-schriftelijke stand van de techniek
P: tussen de voorrangsdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur

T: na de indieningsdatum of de voorrangsdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwarend is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding
E: eerdere octrooi(aanvraag), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven
D: in de octrooiaanvraag vermeld
L: om andere redenen vermelde literatuur
&: lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooi publicatie

RELEVANTE LITERATUUR		
Categorie ¹	Literatuur met, voor zover nodig, aanduiding van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) nr:
A,D	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, deel 9, nr. 7, 2000, bladzijden 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 * het gehele document *	1-16
A	GLUSHKOV, R. G. ET AL: "Study of lactams. XXX. Reaction of 2,3-dioxo-4-(N,N-dimethylaminomethylene)hexahydroazepine with hydrazine and its derivatives" KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (9), 1248-51 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1978, XP009043032 see compound IV	1
A	WO 03/020217 A2 (UNIVERSITY OF CONNECTICUT; MAKRIYANNIS, ALEXANDROS; LIU, QIAN) 13 maart 2003 (2003-03-13) * het gehele document *	1-16
A	WO 03/080609 A1 (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 2 oktober 2003 (2003-10-02) * het gehele document *	1-16

2
EOB FORM 02.83 (P0414C)

¹ CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR

X: de conclusie wordt als niet nieuw of niet inventief beschouwd ten opzichte van deze literatuur
Y: de conclusie wordt als niet inventief beschouwd ten opzichte van de combinatie van deze literatuur met andere geciteerde literatuur van dezelfde categorie, waarbij de combinatie voor de vakman voor de hand liggend wordt geacht
A: niet tot de categorie X of Y behorende literatuur die de stand van de techniek beschrijft
O: niet-schriftelijke stand van de techniek
P: tussen de voorrangsdatum en de indieningsdatum gepubliceerde literatuur

T: na de indieningsdatum of de voorrangsdatum gepubliceerde literatuur die niet bezwarend is voor de octrooiaanvraag, maar wordt vermeld ter verheldering van de theorie of het principe dat ten grondslag ligt aan de uitvinding
E: eerdere octrooi(aanvraag), gepubliceerd op of na de indieningsdatum, waarin dezelfde uitvinding wordt beschreven
D: in de octrooiaanvraag vermeld
L: om andere redenen vermelde literatuur
&: lid van dezelfde octrooifamilie of overeenkomstige octrooi publicatie

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octroolaanvraag Nr.:

NO 135591
NL 1027434

Ofschoon de conclusie 15 gericht is op een diagnostische methode, toegepast op het menselijk of dierlijk lichaam, is het vooronderzoek uitgevoerd op basis van de veronderstelde werking van de verbinding/samenstelling.

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

NO 135591
NL 1027434

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

27-06-2007

In het rapport genoemd octrooigeschrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2005044822	A	19-05-2005	AR 046831 A1	28-12-2005
			AU 2004286909 A1	19-05-2005
			BR PI0416299 A	23-01-2007
			CA 2544752 A1	19-05-2005
			CN 1886407 A	27-12-2006
			EP 1682554 A1	26-07-2006
			HR 20060166 A2	31-10-2006
			IS 8426 A	21-04-2006
			JP 2007510707 T	26-04-2007
			KR 20060086396 A	31-07-2006
			MX PA06005023 A	06-07-2006
			NL 1027434 A1	10-05-2005
			US 2007027133 A1	01-02-2007
			US 2005101592 A1	12-05-2005
WO 2006035310	A	06-04-2006	AR 050954 A1	06-12-2006
			AU 2005288671 A1	06-04-2006
			CA 2581747 A1	06-04-2006
			EP 1797041 A2	20-06-2007
WO 2004098520	A2	18-11-2004	GEEN	
WO 2004094429	A1	04-11-2004	AU 2004232553 A1	04-11-2004
			BR PI0409701 A	02-05-2006
			CA 2523364 A1	04-11-2004
			CN 1777605 A	24-05-2006
			EP 1622909 A1	08-02-2006
			IS 8032 A	15-09-2005
			JP 2007084553 A	05-04-2007
			JP 3911285 B2	09-05-2007
			JP 2006524228 T	26-10-2006
			KR 20060006057 A	18-01-2006
			MA 27767 A1	01-02-2006
			MX PA05011361 A	28-11-2005
			NL 1026028 C2	05-07-2005
			NL 1026028 A1	27-10-2004
WO 2004094421	A1	04-11-2004	AU 2004232552 A1	04-11-2004
			BR PI0409791 A	30-05-2006
			CA 2521538 A1	04-11-2004
			CN 1809566 A	26-07-2006
			EP 1622903 A1	08-02-2006
			IS 8054 A	29-09-2005
			JP 2006524225 T	26-10-2006
			KR 20060006048 A	18-01-2006
			MA 27766 A1	01-02-2006

EPO FORM PC468

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

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

NO 135591
NL 1027434

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

27-06-2007

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 2004094421 A1		MX PA05011454 A NL 1026027 C2 NL 1026027 A1	12-12-2005 05-07-2005 27-10-2004
WO 0158869 A2	16-08-2001	AR 027406 A1 AU 3495801 A CA 2399791 A1 EP 1254115 A2 JP 2004502642 T	26-03-2003 20-08-2001 16-08-2001 06-11-2002 29-01-2004
WO 03020217 A2	13-03-2003	CA 2457922 A1 EP 1421077 A2 JP 2005507875 T	13-03-2003 26-05-2004 24-03-2005
WO 03080609 A1	02-10-2003	AU 2003215676 A1	08-10-2003