



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-66285

21 EXPEDIENTE Nº

34 TÍTULO Cirlobuten 1,2-Dionas 3,4-Di-
Sustituidos como Antagonistas de los
Receptores de la Quinincina

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/136, C07C 225/20

71 SOLICITANTE SHERING CORPORATION y PHARMACEIA IT

DOMICILIO 2000 Gallopina Hill Road, Kenilworth, NJ
07033-0530 E.U.A. y 3000 Eastpark Boulevard Granbury NJ
08512 E.U.A.

74 APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22 BOGOTÁ, D. C. Agosto 4. 2003.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0306285 0000000 Folios: 185
Fecha (ADM): 2003-08-04 16:46:49
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

03 066285 00
FORMULARIO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

①
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② SOLICITANTE (71)	Nombre SCHERING CORPORATION y PHARMA COPEIA INC. Dirección 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth NJ 07033-0530 E.U.A. y 3000 Eastpark Boulevard Cranbury NJ 08512 E.U.A. Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE Lugar de Constitución Kenilworth New Jersey y Cranbury New Jersey Teléfono _____ Fax _____ E-Mail _____	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------------	--	---

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre CARLOS R. OLARTE Dirección World Trade Center Torre C Calle 100 No. 8A - 55 Piso 10 Teléfono 638-6200 Fax. 638-6201 E-Mail filings@olarterausbeck.com	IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 79 782.747 Bta TP 74.295
-----------------------------------	---	---

④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre VER PAGINA ADJUNTA Dirección VER PAGINA ADJUNTA Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA
----------------------------	--

⑤ PCT (85)	Solicitud Internacional No PCT/US02/02888 Publicación Internacional No WO 02/076926	Fecha Febrero 1, 2002 Fecha Octubre 3, 2002
------------	--	--

⑥ Título (54)	CICLOBUTEN 1,2 DIONAS 3,4-DI-SUSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA QUIMIOCINACXC
---------------	--

⑦ Clasificación Internacional (51)	A1C1K31/136 C07C 225/20
------------------------------------	-------------------------

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha Febrero 2, 2001	(31) Número de Solicitud 60/265,951
---	---------------------------	-------------------------------	--

⑨ Comprobante de pago No 52,674	Fecha 07-28-03
---------------------------------	----------------

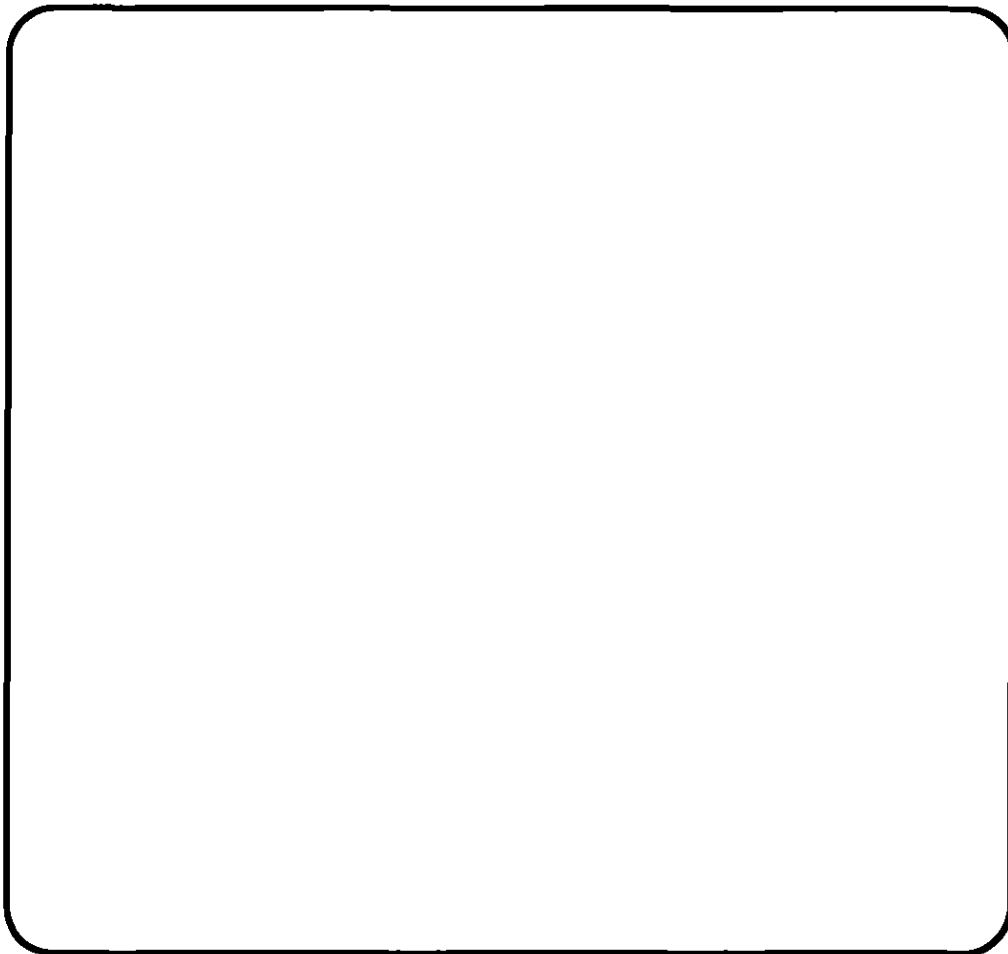
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Búsqueda Internacional

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA



C.C. 79 782 747 de Btá T P 74295

*Tabla de
Contenido*

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

*Gúlas
clasificadoras
a Color
Mym*

INVENTORES SOLICITUD PCT No PCT/US02/02888

✓
ARTHUR G TAVERAS
3 Headley Court, Denville,
New Jersey, 07834,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

✓
CYNTHIA J AKI
36 North Ashby Avenue,
Livingston, New Jersey, 07039
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

✓
RICHARD W BOND
623 Thoreau Terrace, Union,
New Jersey, 07083,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

✓
JIANPING CHAO
23 Brainerd Road, Summit,
New Jersey, 07901,
Estados Unidos de América
Nacionalidad CHINA

✓
MICHAEL DWYER
235 Katherine Street, Scotch Plains,
New Jersey 07076,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

✓
JOHAN A FERREIRA
1009 Blake Street, Bethlehem,
Pennsylvania 18017-4909
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

✓
JONATHAN PACHTER
13 Arcularius Terrace, Maplewood
New Jersey 07040,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

35
JOHN J BALDWIN
621 Gypsy Hill Circle, Gwynedd Valley,
Pennsylvania 19437,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

BERND KAISER
460 Savin Avenue, Apartment D2,
West Haven Connecticut 06516,
Estados Unidos de América
Nacionalidad ALEMANA

GE LI
815 Taolin Road, Room 201
Building 7, LuJiaZui Garden,
Shanghai, P R China 200135
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

ROBERT J MERRITT
14 Gloucester Lane, Ewing,
New Jersey 08618
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

KINGSLEY H NELSON Jr
410 Redwood Court Mebane,
North Carolina, 27302
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

LAURA L ROKOSZ
713 Balsam Way, Union
New Jersey 07083
Estados Unidos de América
Nacionalidad ESTADOUNIDENSE

56

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 83866285 00000000 Folios 185
Fecha (AÑO) 2003-06-04 16 46:49
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 52,674
FECHA : JULIO 28 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594221	28/07/2003	1 700,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400,000 00
		TOTAL :	\$ 400 000 00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
3 October 2002 (03 10 2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/076926 A1

(51) International Patent Classification C07C 225/20
229/42 229/64 237/36 237/44 255/58 255/59 271/20,
311/08 311/21 C07D 205/04 207/06 207/16 211/60
213/89 231/38 235/06 239/42 249/18 277/28 285/08
295/13 295/135 295/192 295/205 317/06 333/38
405/12 521/00, A61K 31/136 31/166

(US) LI Ge Building 7 Room 201 Lujiazui Garden
Lujiazui Shanghai (CN) MERRITT J. Robert 14
Gloucester Lane Irving NJ 08618 (US) NELSON
Kingsley H Jr 410 Redwood Court Mahan NJ
27302 (US) ROKOSZ, Laura L 713 Balsam Way
Union NJ 07083 (US)

(21) International Application Number PCT/US02/02888

(74) Agent KORSER Elliott Schering Plough Corporation
Patent Department K 61 2000 Galloping Hill Road
Kenilworth NJ 07033 0530 (US)

(22) International Filing Date 1 February 2002 (01 02 2002)

(25) Filing Language English

(81) Designated States (national) AL AG AI AM AU
AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CZ
DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GL HR HU
ID IL IN IS JP KG KR KZ LC LK LR LT LU LV
MA MD MG MK MN MX MZ NO NZ PH PL PT
RO RU SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA
UZ VN YU ZA ZM

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
(48265 951 21 February 2001 (02.02 2001) US

(71) Applicants SCHERING CORPORATION [US/US]
Patent Department K 61 1990 2000 Galloping Hill
Road Kenilworth NJ 07033-0530 (US) PHARMA
COPEIA INC [US/US] 3000 Eastpark Boulevard
Cranbury NJ 08512 (US)

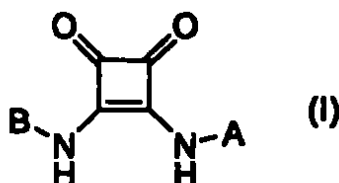
(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GI) GM
KI LS MW MZ SD SI SZ TZ UG ZM ZW,
Eurasian patent (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM),
European patent (AT BE CH CY DE DK ES FI FR
GB GR IL IT LU MC NI PL SI TR) OAPI patent
(BF BJ CI CG CI CM GA GN GQ GW MI MR
NE SN TD TG)

(72) Inventors TAVERAS, Arthur G 3 Headley Court
Denville NJ 07834 (US) AKI Cynthia J 36 North
Ashby Avenue Livingston NJ 07039 (US) BOND
Richard W 623 Thorsau Terrace Union NJ 07083
(US) CHAO Jianping 23 Brainerd Road Summit NJ
07901 (US) DWYER Michael 235 Katherine Street
Seotch Plains NJ 07076 (US) FERREIRA Johan
A 197 Thunder Circle Bensalem PA 19020 (US)
PACHTER Jonathan 13 Arculanus Terrace Maple
wood NJ 07040 (US) BALDWIN John J 621 Cypress
Hill Circle Crowneddd Valley PA 19437 (US) KAISER
Bernd 4523 Quail Ridge Drive Plainboro NJ 08536

Published
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments
For more letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 02/076926 A1

(54) Title 3,4 DI SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2 DIONES AS CXCR1 MOKINI RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract There are disclosed compounds of formula (I) wherein the vari-
ables A and B are an aryl or heteroaryl group as defined in the claims or a prodrug
thereof or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound
or of said prodrug, which are useful for the treatment of chemokine mediated dis-
eases such as acute and chronic inflammatory disorders and cancer

3,4 -DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 This invention relates to novel substituted cyclobutenedione compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and the use of the compounds and compositions in treating CXC-chemokine-mediated diseases

Chemokines are chemotactic cytokines that are released by a wide variety of cells to attract macrophages T-cells, eosinophils, basophils, neutrophils and
10 endothelial cells to sites of inflammation and tumor growth There are two main classes of chemokines, the CXC-chemokines and the CC- chemokines The class depends on whether the first two cysteines are separated by a single amino acid (CXC-chemokines) or are adjacent (CC-chemokines) The CXC-chemokines include interleukin-8 (IL-8), neutrophil-activating protein-1 (NAP-1), neutrophil-activating
15 protein-2 (NAP-2) GRO α , GRO β GRO γ , ENA-78, IP-10, MIG and PF4 CC chemokines include RANTES, MIP -1 α , MIP-2 β , monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3, GCP-2 and eotaxin Individual members of the chemokine families are known to be bound by at least one chemokine receptor, with CXC-chemokines generally bound by members of the CXCR class of receptors, and CC-
20 chemokines by members of the CCR class of receptors For example, IL-8 is bound by the CXCR-1 and CXCR-2 receptors

Since CXC-chemokines promote the accumulation and activation of neutrophils, these chemokines have been implicated in a wide range of acute and chronic inflammatory disorders including psoriasis and rheumatoid arthritis, Baggiolini
25 et al , FEBS Lett 307, 97 (1992) Miller et al , Crit Rev Immunol 12, 17 (1992), Oppenheim et al , Annu Rev Immunol 9, 617 (1991), Seitz et al , J Clin Invest 87, 463 (1991), Miller et al , Am Rev Respir Dis 146, 427 (1992), Donnelly et al , Lancet 341, 643 (1993)

ELRCXC chemokines including IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, and ENA-
30 78 (Streeter et al 1995 JBC 270 p 27348-57) have also been implicated in the induction of tumor angiogenesis (new blood vessel growth) All of these chemokines are believed to exert their actions by binding to the 7 transmembrane G-protein coupled receptor CXCR2 (also known as IL-8RB), while IL-8 also binds CXCR1 (also

known as IL-8RA) Thus, their angiogenic activity is due to their binding to and activation of CXCR2, and possibly CXCR1 for IL-8, expressed on the surface of vascular endothelial cells (ECs) in surrounding vessels

Many different types of tumors have been shown to produce ELRCXC chemokines and their production has been correlated with a more aggressive phenotype (Inoue et al 2000 Clin Cancer Res 6 p 2104-2119) and poor prognosis (Yoneda et al 1998 J Nat Cancer Inst 90 p 447-454) Chemokines are potent chemotactic factors and the ELRCXC chemokines have been shown to induce EC chemotaxis Thus, these chemokines probably induce chemotaxis of endothelial cells toward their site of production in the tumor This may be a critical step in the induction of angiogenesis by the tumor Inhibitors of CXCR2 or dual inhibitors of CXCR2 and CXCR1 will inhibit the angiogenic activity of the ELRCXC chemokines and therefore block the growth of the tumor This anti-tumor activity has been demonstrated for antibodies to IL-8 (Arenberg et al 1996 J Clin Invest 97 p 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al 1998 J Clin Invest 102 p 465-72), and GRO α (Haghnegahdar et al J Leukoc Biology 2000 67 p 53-62)

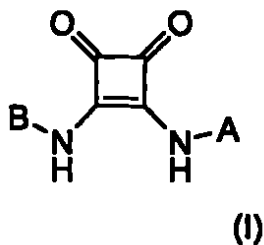
Many tumor cells have also been shown to express CXCR2 and thus tumor cells may also stimulate their own growth when they secrete ELRCXC chemokines Thus, along with decreasing angiogenesis, inhibitors of CXCR2 may directly inhibit the growth of tumor cells

Hence, the CXC-chemokine receptors represent promising targets for the development of novel anti-inflammatory and anti-tumor agents

There remains a need for compounds that are capable of modulating activity at CXC-chemokine receptors For example, conditions associated with an increase in IL-8 production (which is responsible for chemotaxis of neutrophil and T-cell subsets into the inflammatory site and growth of tumors) would benefit by compounds that are inhibitors of IL-8 receptor binding

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides novel compounds of Formula (I) represented by the structure



5

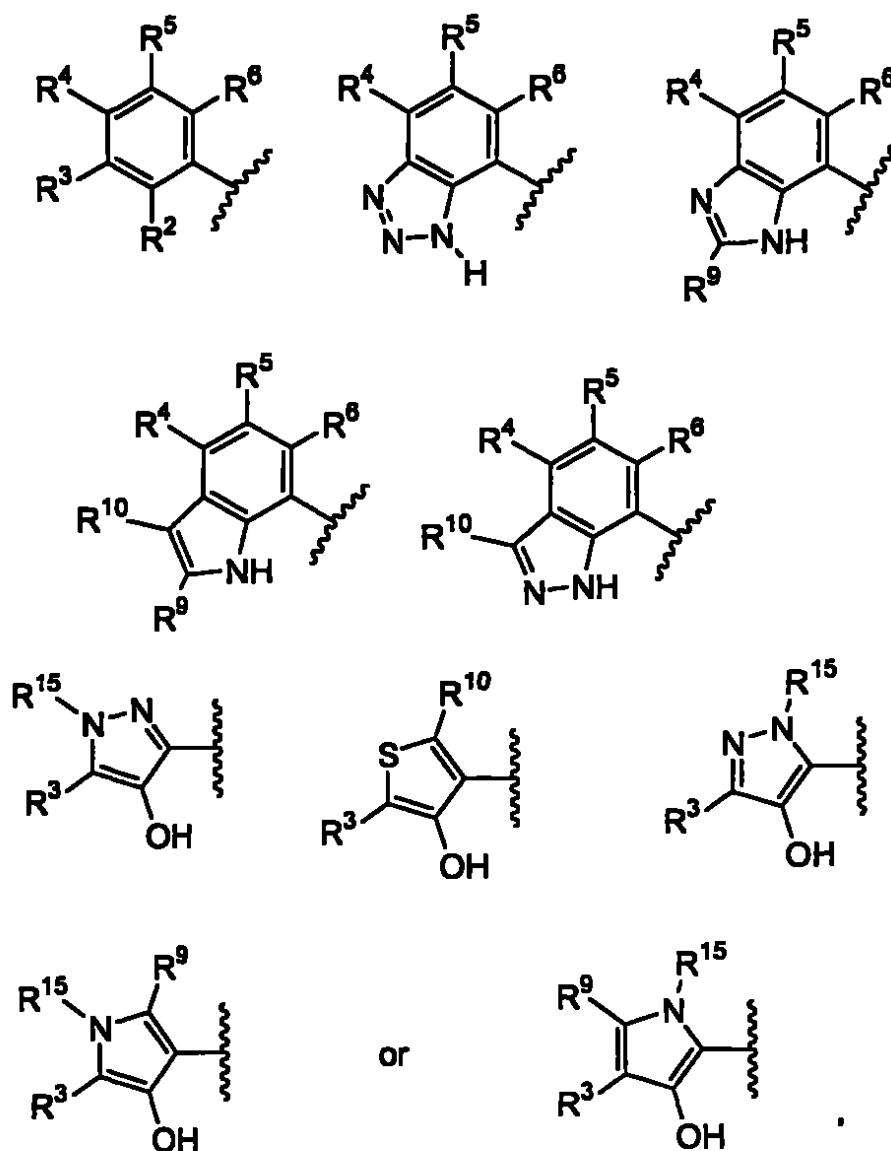
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

wherein

A is an unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl group,

10

B is



R² is hydrogen, OH, C(O)OH, SH, SO₂NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷, NHSO₂NR⁷R⁸, NHSO₂R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(O)N R⁷OR⁸, OR¹³ or an unsubstituted or substituted
 5 heterocyclic acidic functional group,

R³ and R⁴ are the same or different and are independently hydrogen, halogen, alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₍₁₎NR⁷R⁸, SO₍₁₎R⁷,

C(O)NR⁷OR⁸, $\begin{array}{c} \text{N-OR}^7 \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^8 \end{array}$, cyano, unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl,

10 R⁵ and R⁶ are the same or different and are independently hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₍₁₎NR⁷R⁸,

C(O)NR⁷OR⁸, cyano, or an unsubstituted or substituted aryl or an unsubstituted or substituted heteroaryl group,

R⁷ and R⁸ are the same or different and are independently hydrogen, unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted alkylaryl, unsubstituted or substituted arylalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, carboxyalkyl, aminoalkyl, unsubstituted or substituted heteroaryl, unsubstituted or substituted heteroarylalkyl or unsubstituted or substituted heteroalkylaryl, or

10 R⁷, R⁸ and N in said NR⁷R⁸ and NR⁷OR⁸ can jointly form a 3 to 7 membered ring, said ring may further contain 1 to 3 additional heteroatoms on said ring as ring atoms, and said ring may be unsubstituted or substituted with one or more moieties which are the same or different, each moiety being independently selected from hydroxy, cyano, carboxyl, hydroxyalkyl, alkoxy COR⁷R⁸ or aminoalkyl,

15 R⁹ and R¹⁰ are the same or different and are independently hydrogen, halogen, CF₃, OCF₃, NR⁷R⁸, NR⁷C(O)NR⁷R⁸, OH, C(O)OR⁷, SH, SO_(t)NR⁷R⁸, SO₂R⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂NR⁷R⁸, NHSO₂R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷OR⁸, OR¹³ or an unsubstituted or substituted heterocyclic acidic functional group,

R¹³ is COR⁷,

20 R¹⁵ is hydrogen, OR¹³, or an unsubstituted or substituted aryl group, an unsubstituted or substituted heteroaryl group, an unsubstituted or substituted arylalkyl group, an unsubstituted or substituted cycloalkyl group or an unsubstituted or substituted alkyl group, and

t is 1 or 2

25 Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I) in combination or association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent

30 Another aspect of the present invention is a method of treating an α -chemokine mediated disease in a mammal which comprises administering to a patient in need thereof of a therapeutically effective amount of the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

Another aspect of the present invention is a method of treating cancer, comprising administering to a patient in need thereof, concurrently or sequentially, a

therapeutically effective amount of (a) a compound of formula (I), and (b) a microtubule affecting agent or antineoplastic agent or anti-angiogenesis agent or VEGF receptor kinase inhibitor or antibodies against the VEGF receptor or interferon, and/or c) radiation

5 In preferred embodiments, a compound of formula (I) is combined with one of the following antineoplastic agents gemcitabine, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide (Cytoxan®), temozolomide, taxotere or Vincristine

In another preferred embodiment, the present invention provides a method of treating cancer, comprising administering, concurrently or sequentially, an effective
10 amount of (a) a compound of formula (I), and (b) a microtubule affecting agent (e.g., paclitaxel)

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Except where stated otherwise the following definitions apply throughout the present specification and claims. Additionally, all technical and scientific terms used
15 herein have the same meaning as is commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. These definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms. Hence the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as to the "alkyl" portions of "alkoxy", etc.

When any variable (e.g., aryl, R²) occurs more than one time in any
20 constituent, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

The term "substituted" in the phrase "unsubstituted or substituted" refers to optional substitution with one or more moieties which are the same or different, each
25 being independently selected from the group consisting of, halogen, hydroxy, cyano, nitro, alkyl, alkoxy, aryl, cycloalkyl, COOalkyl, COOaryl, carboxamide, sulfhydryl, arylalkyl, alkylaryl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfonamido, alkylsulfonamido, heteroaryl, carboxyl, carboxyalkyl, heteroarylalkyl, heteroalkylaryl, and aryloxy. The term "substituted" also refers to substituting with a
30 methylenedioxy group on two adjacent ring carbons on an aromatic ring, or by fusing a carbocyclic or heterocyclic ring onto two adjacent carbons on an aromatic ring.

Alkyl represents a straight or branched saturated hydrocarbon chain having the designated number of carbon atoms. Where the number of carbon atoms is not specified, 1 to 6 carbons are intended. Representative examples of alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, t-butyl and the like.

The term "cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising 3 to 10 carbon atoms, preferably 5 to 10 carbon atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted on the ring by replacing an available hydrogen on the ring by one or more substituents which may be the same or different. Non-limiting examples of monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like. Non-limiting examples of multicyclic cycloalkyl rings include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like.

The term halogen or Halo is intended to include fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Aryl refers to a mono- or bicyclic ring system having one or two aromatic rings including, but not limited to, phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, anthracenyl, fluorenyl and the like.

The term heterocycle or heterocyclic ring is defined by all non-aromatic, heterocyclic rings of 3-7 atoms containing 1-3 heteroatoms selected from N, O and S, such as oxirane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidine, piperidine, piperazine, tetrahydropyridine, tetrahydropyrimidine, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, morpholine, hydantoin, valerolactam, pyrrolidinone and the like.

Heteroaryl refers to 5- or 10-membered single or benzofused aromatic rings consisting of 1 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of -O-, -S-, and -N=, provided that the rings do not possess adjacent oxygen and/or sulfur atoms. The heteroaryl group can be unsubstituted or substituted with one, two, or three substituents independently selected from lower alkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, carboxyalkyl, carboxamide, sulfhydryl, amino, alkylamino and dialkylamino.

The term heterocyclic acidic functional group is intended to include groups such as, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, and the like. Such groups can be unsubstituted or substituted with one, two, or three substituents independently selected from lower alkyl, alkyl, cycloalkyl, halo, cyano, nitro, haloalkyl, hydroxy,

alkoxy, carboxy, carboxyalkyl, carbamoylalkyl, COOH, COOalkyl, COOaryl, carboxamide, sulfhydryl, amino, alkylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, aminoalkoxy, dialkylamino, sulfonyl, sulfonamido, aryl, heterocycliylalkyl and heteroaryl

N-oxides can form on a tertiary nitrogen present in an R substituent, or on =N-
5 in a heteroaryl ring substituent and are included in the compounds of formula I

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts

10 The term "prodrug," as used herein, represents compounds which are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American
15 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

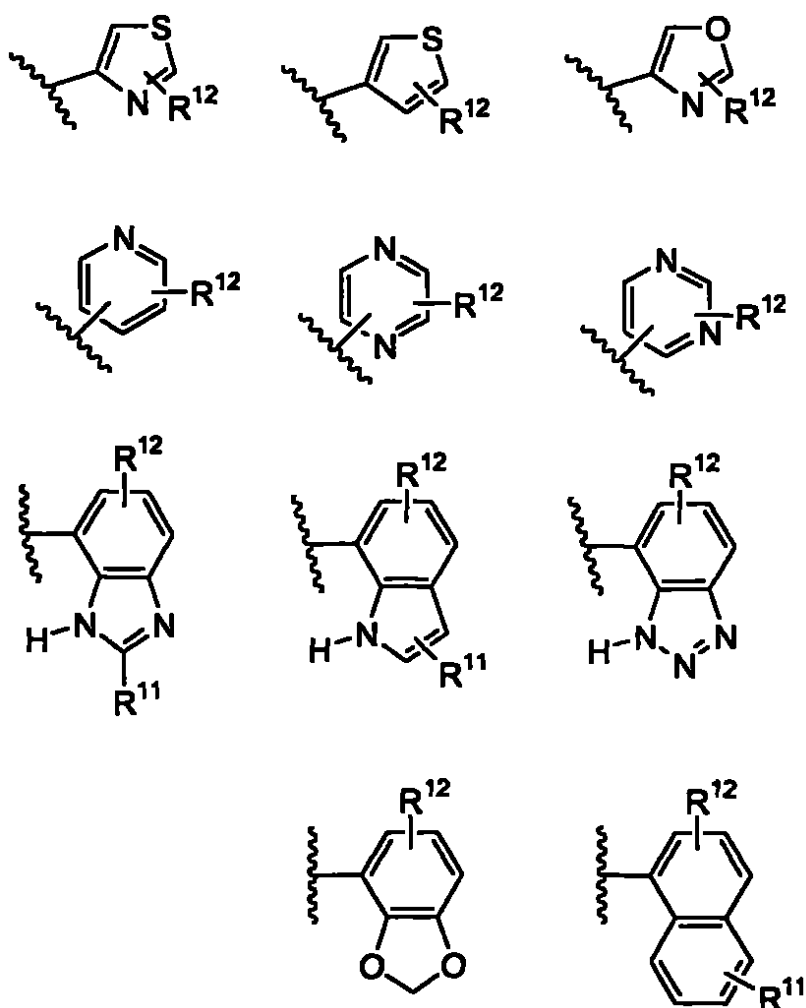
For compounds of the invention having at least one asymmetrical carbon atom, all isomers, including diastereomers, enantiomers and rotational isomers are contemplated as being part of this invention. The invention includes *d* and *l* isomers
20 in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using conventional techniques, or by separating isomers of a compound of formula I.

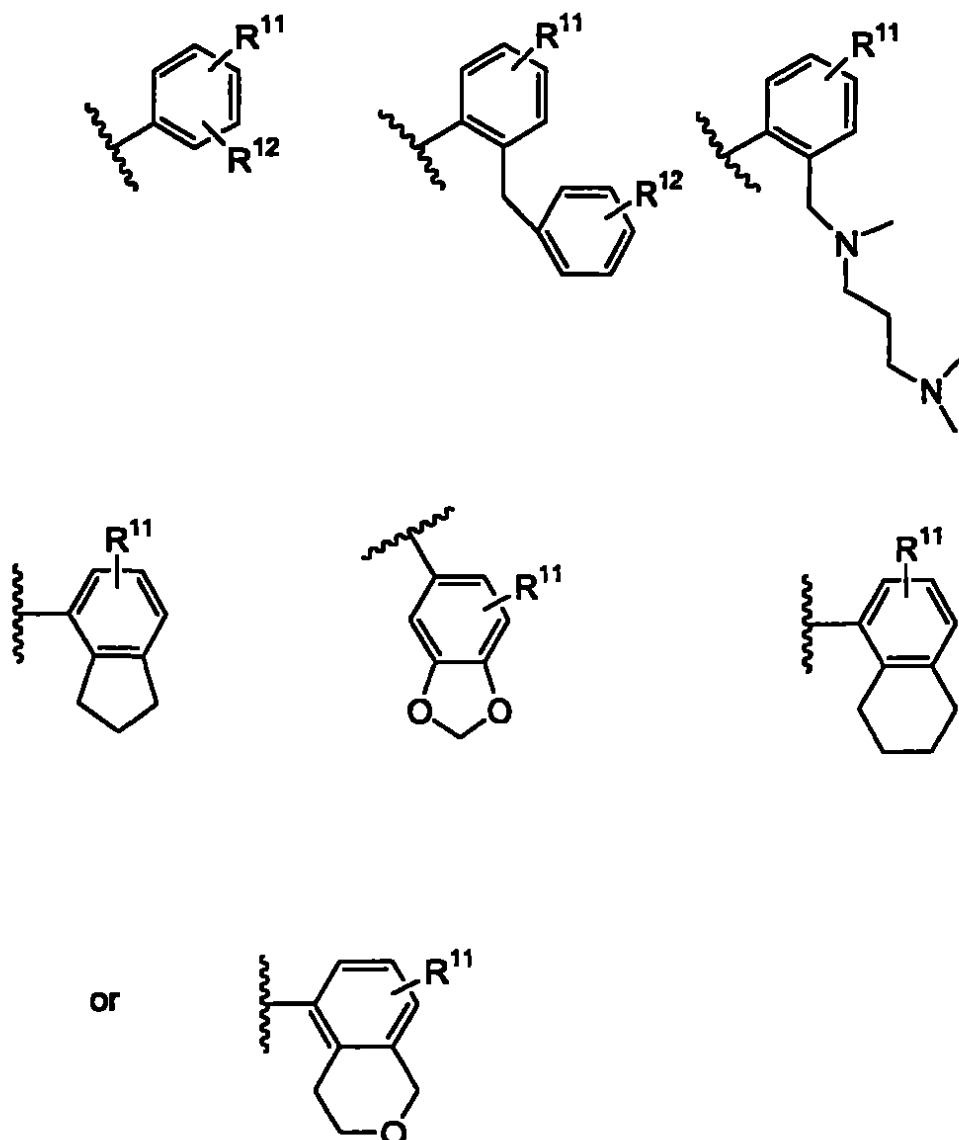
Compounds of formula I can exist in unsolvated and solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable
25 solvents such as water, ethanol and the like, are equivalent to the unsolvated forms for purposes of this invention.

A compound of formula I may form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids or bases. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, malonic, salicylic, malic, fumaric,
30 succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic acids well known to those skilled in the art. The salts are prepared by contacting the free base forms with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt

with a suitable dilute aqueous base solution, such as dilute aqueous sodium hydroxide, lithium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, potassium carbonate, ammonia or sodium bicarbonate. The neutral forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the salts are otherwise equivalent to their respective neutral forms for purposes of the invention.

In a preferred group of compounds of formula I, A is selected from the group consisting of



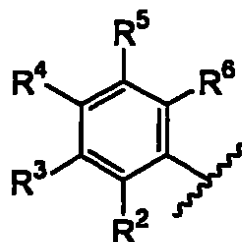


wherein

5 R^{11} and R^{12} are the same or different and are independently H, OH, halogen, cyano, CF_3 , CF_3O , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OR^7 , $SO_{(n)}NR^7R^8$, $NR^7SO_{(n)}R^8$, COR^7 , and substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkoxy, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, aryloxy heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, heterocyclalkyl, hydroxyalkyl, alkylaminoCOOalkyl, aminoalkoxy, alkoxyaminoalkyl,

 10 and aminoalkyl, and

B is



wherein

R² is selected from the group consisting of OH, NHC(O)R⁷ and NHSO₂R⁷,

R³ is selected from the group consisting of SO₂NR⁷R⁸, NO₂, CN, C(O)NR⁷R⁸

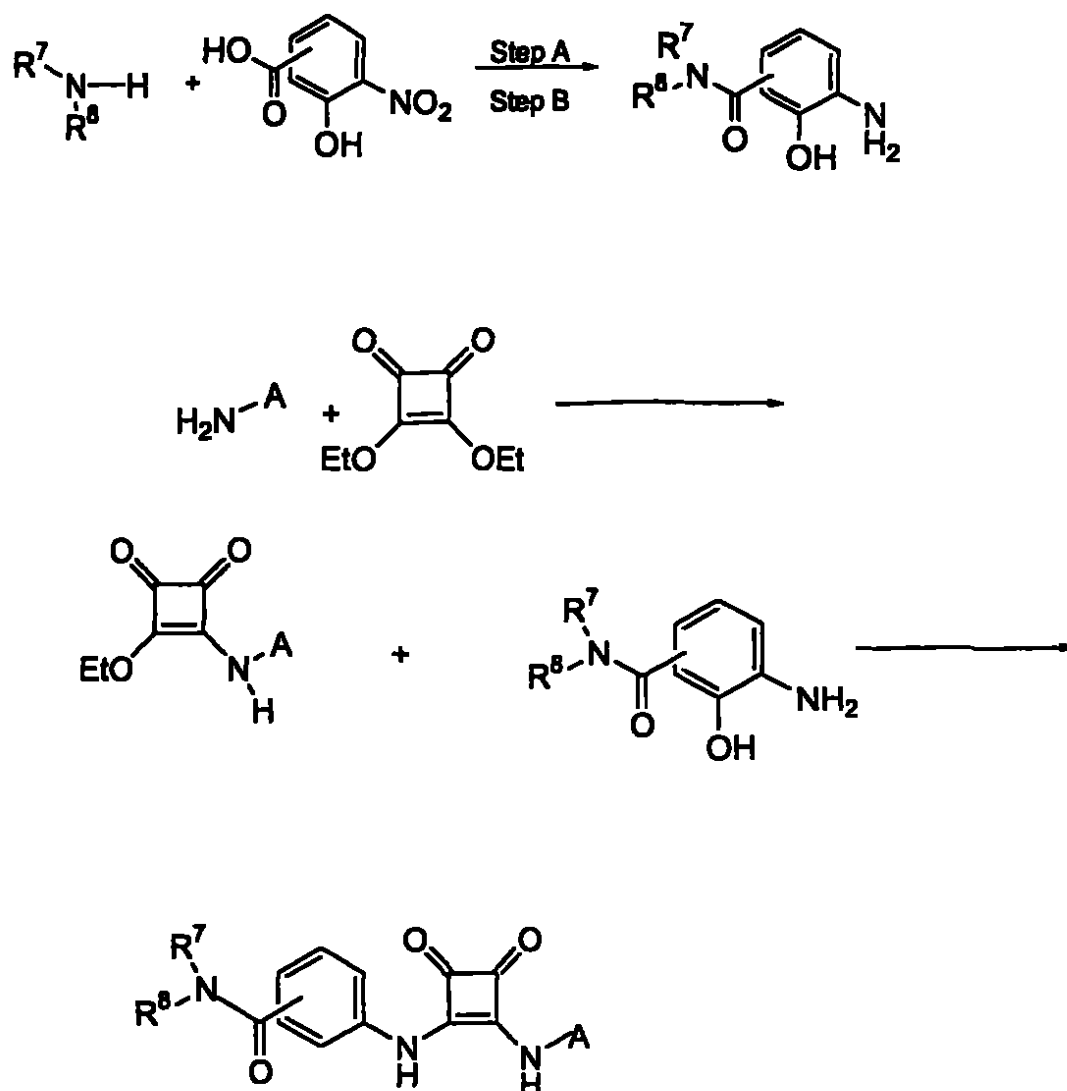
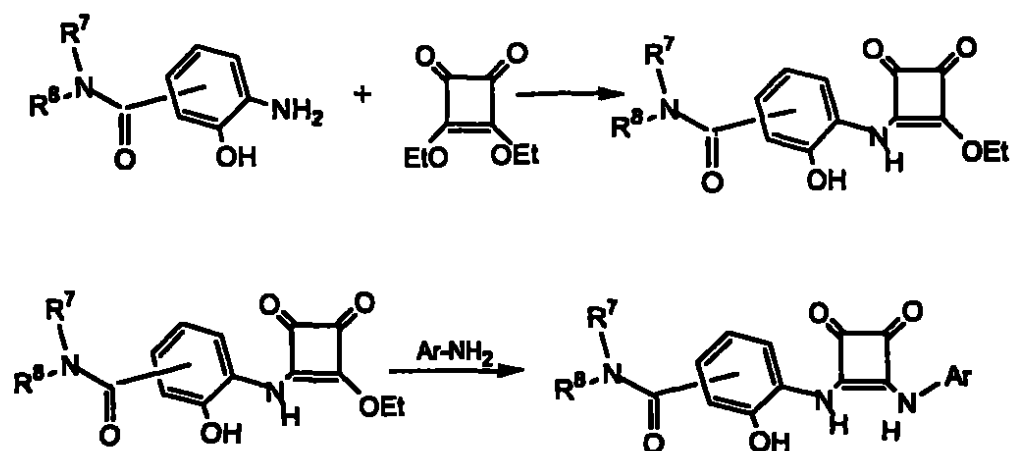
5 and SO₂R⁷,

R⁴ is selected from the group consisting of H, NO₂, CN and CF₃,

R⁵ is selected from the group consisting of H, CF₃, halogen and CN and

R⁶ is selected from the group consisting of H and CF₃

10 Compounds of formula (I) may be produced by processes known to those skilled in the art in the following reaction schemes and in the preparations and examples below

Scheme 1Scheme 2

A general procedure for the preparation of compounds of formula I is as follows

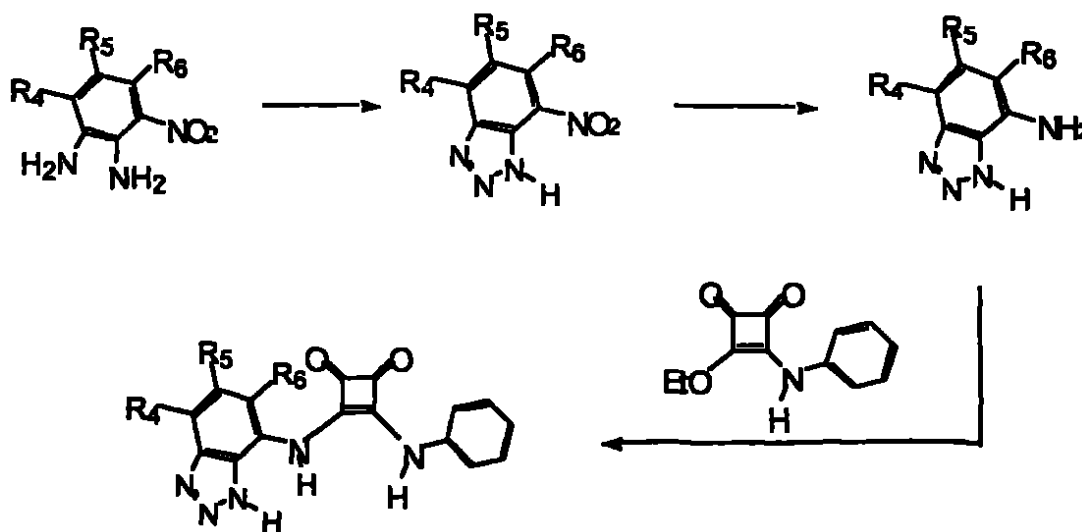
Scheme 1

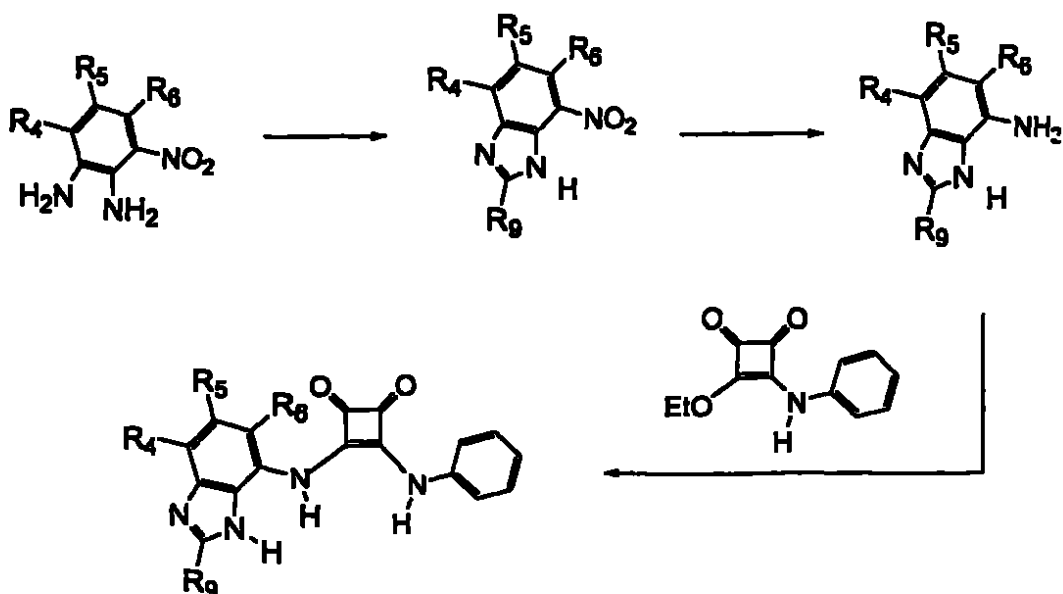
An amine is condensed (Step A) with a nitrosalicylic acid under standard
5 coupling conditions and the resulting nitrobenzamide is reduced (Step B) under
hydrogen atmosphere in the presence of a suitable catalyst. The remaining partner
required for the synthesis of the final target is prepared by condensing an aryl amine
with the commercially available diethylsquarate to give the anilinoethoxysquarate
product. Subsequent condensation of this intermediate with the aminobenzamide
10 prepared earlier provides the desired chemokine antagonist (Scheme 1)

Scheme 2

Alternatively, the aminobenzamide of Scheme 1 is first condensed with
commercially available diethylsquarate to give an alternate monoethoxy intermediate.
Condensation of this intermediate with an aryl or heteroaryl amine gives the desired
15 chemokine antagonist

Scheme 3

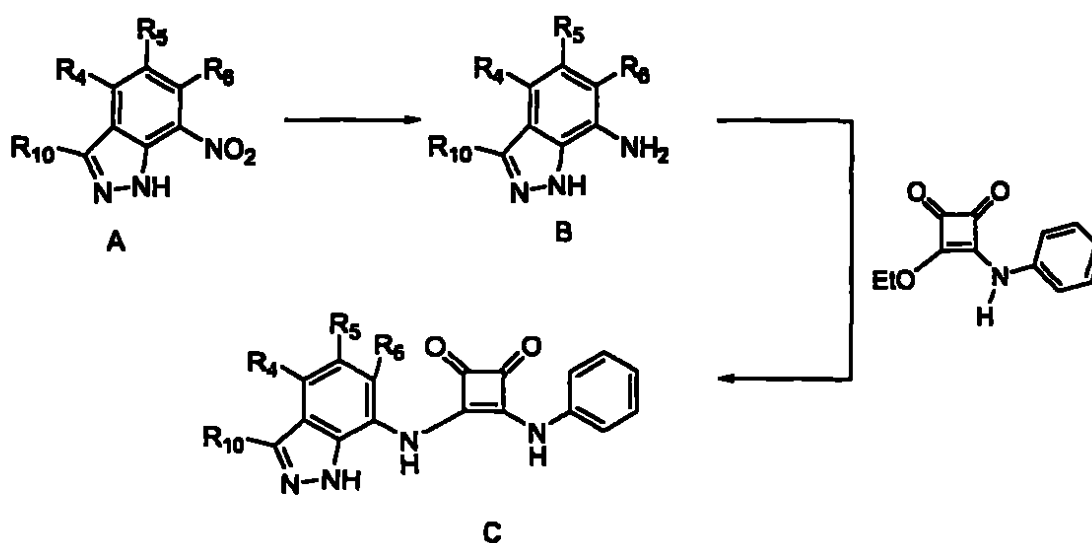
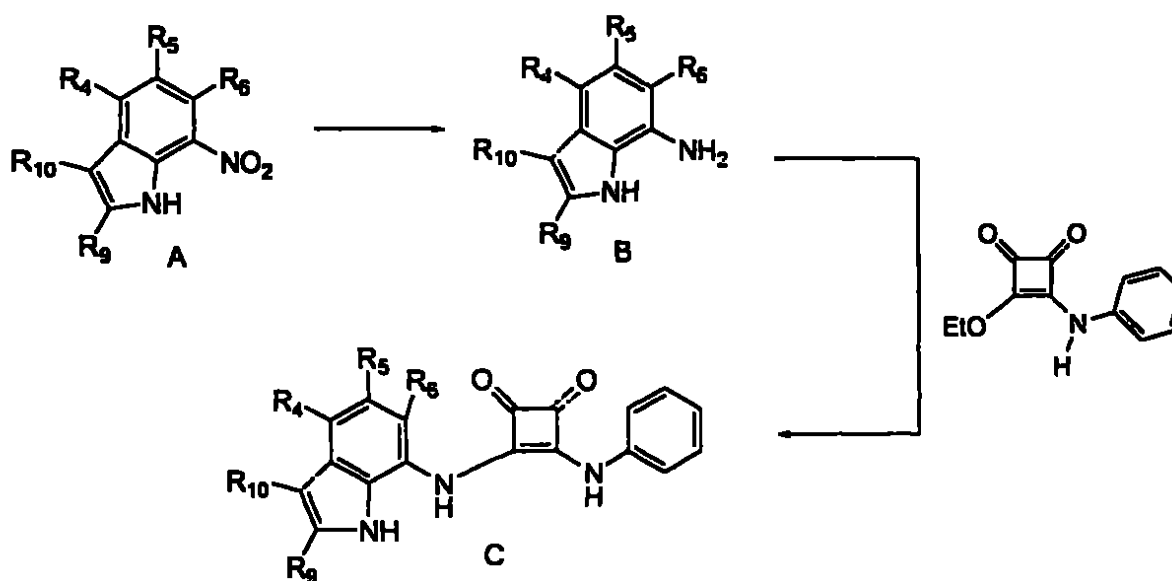


Scheme 4**Scheme 3**

- 5 Benztriazole compounds of Formula (I) are prepared by stirring nitrophenylenediamines with sodium nitrite in acetic acid at 60°C to afford the nitrobenzotriazole intermediate (Scheme 3). Reduction of the nitro group in the presence of palladium catalyst and hydrogen atmosphere provided the amine compound. Subsequent condensation of this intermediate with the
- 10 anilinoethoxysquarate prepared earlier (Scheme 1) provides the desired chemokine antagonist.

Scheme 4

- Condensation of nitrophenylenediamines with anhydrides or activated acids at reflux (Scheme 4) affords benzimidazole intermediates which after reduction with
- 15 hydrogen gas and palladium catalyst and condensation with the anilinoethoxysquarate previously prepared (Scheme 1) affords benzimidazole chemokine antagonists.

Scheme 5**Scheme 6****Scheme 5**

Indazole structures of Formula (I) can be prepared according to Scheme 5 by reduction of nitroindazole A (*J Am Chem Soc* 1943, 65, 1804-1805) to give aminoindazole B and subsequent condensation with the anilinoethoxysquarate prepared earlier (Scheme 1)

Scheme 6

Indole structures of Formula (I) can be prepared according to Scheme 6 by reduction of nitroindole A (*J Med Chem* 1995, 38, 1942-1954) to give aminoindole B

and subsequent condensation with the anilinoethoxysquarate prepared earlier (Scheme 1)

BIOLOGICAL EXAMPLES

The compounds of the present invention are useful in the treatment of CXC-chemokine mediated conditions and diseases. This utility is manifested in their ability to inhibit IL-8 and GRO- α chemokine as demonstrated by the following *in vitro* assays

Receptor Binding Assays

CXCR1 SPA Assay

For each well of a 96 well plate, a reaction mixture of 10 μ g hCXCR1-CHO overexpressing membranes (Biosignal) and 200 μ g/well WGA-SPA beads (Amersham) in 100 μ l was prepared in CXCR1 assay buffer (25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0.1% BSA) (Sigma). A 0.4 nM stock of ligand, [^{125}I]-IL-8 (NEN) was prepared in the CXCR1 assay buffer. 20X stock solutions of test compounds were prepared in DMSO (Sigma). A 6 X stock solution of IL-8 (R&D) was prepared in CXCR2 assay buffer. The above solutions were added to a 96-well assay plate (PerkinElmer) as follows: 10 μ l test compound or DMSO, 40 μ l CXCR1 assay buffer or IL-8 stock, 100 μ l of reaction mixture, 50 μ l of ligand stock (Final [Ligand] = 0.1 nM). The assay plates were shaken for 5 minutes on plate shaker, then incubated for 8 hours before cpm/well were determined in Microbeta Trilux counter (PerkinElmer). % Inhibition of Total binding-NSB (250 nM IL-8) was determined for IC₅₀ values.

CXCR2 SPA Assay

For each well of a 96 well plate, a reaction mixture of 4 μ g hCXCR2-CHO overexpressing membranes (Biosignal) and 200 μ g/well WGA-SPA beads (Amersham) in 100 μ l was prepared in CXCR2 assay buffer (25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2). A 0.4 nM stock of ligand, [^{125}I]-IL-8 (NEN), was prepared in the CXCR2 assay buffer. 20X stock solutions of test compounds were prepared in DMSO (Sigma). A 6 X stock solution of GRO- α (R&D) was prepared in CXCR2 assay buffer. The above solutions were added to a 96-well assay plate (PerkinElmer or Corning) as follows: 10 μ l test compound or DMSO, 40 μ l CXCR2 assay buffer or GRO- α stock, 100 μ l of reaction mixture, 50 μ l of ligand stock (Final [Ligand] =

- 0.1 nM) When 40 X stock solutions of test compounds in DMSO were prepared, then the above protocol was used except instead 5 μ l test compound or DMSO and 45 μ l CXCR2 assay buffer were used. The assay plates were shaken for 5 minutes on a plate shaker, then incubated for 2-8 hours before cpm/well were determined in
- 5 Microbeta Trilux counter (PerkinElmer). % Inhibition of total binding minus non-specific binding (250 nM G_{α} or 50 μ M antagonist) was determined and IC50 values calculated.

Calcium Fluorescence Assay (FLIPR)

- HEK 293 cells stably transfected with hCXCR2 and $G_{\alpha i/q}$ were plated at
- 10 10,000 cells per well in a Poly-D-Lysine Black/Clear plate (Becton Dickinson) and incubated 48 hours at 5% CO₂ 37°C. The cultures were then incubated with 4 mM fluo-4, AM (Molecular Probes) in Dye Loading Buffer (1% FBS, HBSS w Ca & Mg, 20 mM HEPES (Cellgro), Probenicid (Sigma)) for 1 hour. The cultures were washed with wash buffer (HBSS w Ca & Mg, 20 mM HEPES, Probenicid (2.5 mM)) three
- 15 times, then 100 μ l/well wash buffer was added.

During incubation, compounds were prepared as 4X stocks in 0.4% DMSO (Sigma) and wash buffer and added to their respective wells in the first addition plate. IL-8 or GRO- α (R&D Systems) concentrations were prepared 4X in wash buffer + 0.1% BSA and added to their respective wells in second addition plate.

- 20 Culture plate and both addition plates were then placed in the FLIPR imaging system to determine change in calcium fluorescence upon addition of compound and then ligand. Briefly, 50 μ l of compound solutions or DMSO solution was added to respective wells and change in calcium fluorescence measured by the FLIPR for 1 minute. After a 3 minute incubation within the instrument, 50 μ l of ligand was then
- 25 added and the change in calcium fluorescence measured by the FLIPR instrument for 1 minute. The area under each stimulation curve was determined and values used to determine % Stimulation by compound (agonist) and % Inhibition of Total Calcium response to ligand (0.3 nM IL-8 or GRO- α) for IC50 values of the test compounds.

Chemotaxis assays for 293-CXCR2

A chemotaxis assay is setup using Fluoroblok inserts (Falcon) for 293-CXCR2 cells (HEK-293 cells overexpressing human CXCR2) The standard protocol used at present is as follows

- 5 1 Inserts are coated with collagen IV (2ug/ml) for 2 hrs at 37°C
 - 2 The collagen is removed and inserts are allowed to air dry overnight
 - 3 Cells are labeled with 10uM calcein AM (Molecular Probes) for 2 hrs
- Labeling is done in complete media with 2% FBS
- 4 Dilutions of compound are made in minimal media (0.1% BSA) and
 - 10 placed inside the insert which is positioned inside the well of a 24 well plate Within
 - the well is IL-8 at a concentration of 0.25nM in minimal media Cells are washed and
 - resuspended in minimal media and placed inside the insert at a concentration of
 - 50,000 cells per insert.
- 5 Plate is incubated for 2hrs and inserts are removed and placed in a new
 - 15 24 well Fluorescence is detected at excitation=485 nM and emission=530 nM

Cytotoxicity Assays

A cytotoxicity assay for CXCR2 compounds is conducted on 293-CXCR2 cells Concentrations of compounds are tested for toxicity at high concentrations to determine if they may be used for further evaluation in binding and cell based assays

- 20 The protocol is as follows
- 1 293-CXCR2 cells are plated overnight at a concentration of 5000 cells
 - per well in complete media
 - 2 Dilutions of compound are made in minimal media w/0.1% BSA
 - Complete media is poured off and the dilutions of compound are added Plates are
 - 25 incubated for 4, 24 and 48hrs Cells are labeled with 10uM calcein AM for 15 minutes
 - to determine cell viability Detection method is the same as above

Soft Agar Assay

- 30 10,000 SKMEL-5 cells/well are placed in a mixture of 1.2% agar and complete
- media with various dilutions of compound Final concentration of agar is 0.6% After
- 21 days viable cell colonies are stained with a solution of MTT (1mg/ml in PBS)
- Plates are then scanned to determine colony number and size IC₅₀ is determined by
- comparing total area vs compound concentration

For the compounds of this invention, a range of CXCR2 receptor binding activities from about 1 nM to about 10,000 nM was observed. Compounds of this invention preferably have a binding activity in the range of about 1 nM to 1,000 nM, more preferably about 1 to 500 nM, and most preferably about 1 nM to 100 nM.

5 The pharmaceutical compositions containing the active ingredient may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and
10 such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These
15 excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents for example starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by
20 known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the technique described in the U.S. Pat. Nos. 4,256,108, 4,166,452, and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for controlled release.

25 Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredients is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or a soft gelatin capsules where in the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

30 Aqueous suspensions contain the active material in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth

and gum acacia, dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example, heptadecaethylene-oxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl, p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose, saccharin or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example, beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, e.g., sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of an oil-in-water emulsion. The oily phase may be a vegetable oil, e.g., olive oil or arachis oil, or a mineral oil, e.g., liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring phosphatides, e.g., soy beans, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, e.g., polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents.

18

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, e.g., as a solution in 1,3-butane diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Compounds of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. The compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and polyethylene glycols.

For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compound of the invention are employed. (For purposes of this application, topical application shall include mouthwashes and gargles.)

The compounds for the present invention can be administered in the intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using those forms of transdermal skin patches well known to those of ordinary skill in the art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. Compounds of the present invention may also be delivered as a suppository employing bases such as cocoa butter, glycinated gelatin, hydrogenated vegetable oils, mixtures of polyethylene glycols of various molecular weights and fatty acid esters of polyethylene glycol.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, weight, sex

and medical condition of the patient, the severity of the condition to be treated, the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the particular compound thereof employed. A physician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, arrest or reverse the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of drug within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug. Preferably, doses of the compound of structural The invention useful in the method of the present invention range from 0.01 to 1000 mg per adult human per day. Most preferably, dosages range from 0.1 to 500 mg/day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 0.01 to 1000 milligrams of the active ingredient, particularly 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 and 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. An effective amount of the drug is ordinarily supplied at a dosage level of from about 0.0002 mg/kg to about 50 mg/kg of body weight per day. The range is more particularly from about 0.001 mg/kg to 1 mg/kg of body weight per day.

Advantageously, the active agent of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in dividend doses of two, three or four times daily.

The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

Another aspect of the invention is a method for treating cancer, comprising administering to a patient in need thereof, concurrently or sequentially, a therapeutically effective amount of (a) a compound of formula (I) and (b) an anti-cancer agent such as an antineoplastic agent, a microtubule affecting agent or an

anti-angiogenesis agent. Additionally, the compounds of the invention can be co-administered with radiation therapy.

Classes of compounds that can be used as the anti-cancer chemotherapeutic agent (antineoplastic agent) include alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones, anti-hormones, anti-angiogenic agents and steroids (including synthetic analogs) and synthetics. Examples of compounds within these classes are given below.

Alkylating agents (including nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes) Uracil mustard, Chloromethine, Cyclophosphamide (Cytosan[®]), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine and Temozolomide.

Antimetabolites (including folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors) Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxundine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatin, and Gemcitabine.

Natural products and their derivatives (including vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins) Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol[®] and is described in more detail below in the subsection entitled "Microtubule Affecting Agents"), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN- α), Etoposide, and Teniposide.

Hormones and steroids (including synthetic analogs) 17 α -Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyltestosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex.

Synthetics (including inorganic complexes such as platinum coordination complexes) Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, and Hexamethylmelamine.

Anti-angiogenic agents include Marimastat, AG3340, Col-3, Neovastat, BMS-275291, Thalidomide, Squalamine, Endostatin, SU-5416, SU-6668, Interferon-alpha, Anti-VEGF antibody, EMD121974, CAI, Interleukin-12, IM862, Platelet Factor-4, Vitaxin, Angiostatin, Suramin, TNP-470, PTK-787, ZD-6474, ZD-101, Bay 129566,

5 CGS27023A, taxotere and Taxol

Methods for the safe and effective administration of most of these chemotherapeutic agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk
10 Reference" (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

As used herein, a microtubule affecting agent is a compound that interferes with cellular mitosis, i.e., having an anti-mitotic effect by affecting microtubule
15 formation and/or action. Such agents can be, for instance, microtubule stabilizing agents or agents which disrupt microtubule formation.

Microtubule affecting agents useful in the invention are well known to those of skill in the art and include, but are not limited to, allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (e.g., NSC
20 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), Taxol[®] derivatives (e.g., derivatives (e.g., NSC 608832), thiocolchicine (NSC 361792), t-butyl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), epothilone A, epothilone, and discodermolide (see Service, (1996) *Science*, 274:2009), estramustine, nocodazole,
25 MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, see, e.g., Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110:3055-3064, Panda (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:10560-10564, Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57:3344-3346, Nicolaou (1997) *Nature* 387:268-272, Vasquez (1997) *Mol. Biol. Cell* 8:973-985, Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

30 Particularly preferred agents are compounds with paclitaxel-like activity. These include, but are not limited to, paclitaxel and paclitaxel derivatives (paclitaxel-like compounds) and analogues. Paclitaxel and its derivatives are available commercially. In addition, methods of making paclitaxel and paclitaxel derivatives and analogues are

well known to those of skill in the art (see, e g , U S Patent Nos 5,569,729, 5,565,478, 5,530,020, 5,527,924, 5,508,447, 5,489,589, 5,488,116, 5,484,809, 5,478,854, 5,478,736, 5,475,120, 5,468,769, 5,461,169, 5,440,057, 5,422,364, 5,411,984, 5,405,972, and 5,296,506)

5 More specifically, the term "paclitaxel" as used herein refers to the drug commercially available as Taxol® (NSC number 125973) Taxol® inhibits eukaryotic cell replication by enhancing polymerization of tubulin moieties into stabilized microtubule bundles that are unable to reorganize into the proper structures for mitosis. Of the many available chemotherapeutic drugs, paclitaxel has generated
10 interest because of its efficacy in clinical trials against drug-refractory tumors, including ovarian and mammary gland tumors (Hawkins (1992) *Oncology*, 6 17-23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol Sci* 13 134-146, Rowinsky (1990) *J Natl Canc Inst* 82 1247-1259)

Additional microtubule affecting agents can be assessed using one of many
15 such assays known in the art, e g , a semiautomated assay which measures the tubulin-polymerizing activity of paclitaxel analogs in combination with a cellular assay to measure the potential of these compounds to block cells in mitosis (see Lopes (1997) *Cancer Chemother Pharmacol* 41 37-47)

Generally, activity of a test compound is determined by contacting a cell with
20 that compound and determining whether or not the cell cycle is disrupted, in particular, through the inhibition of a mitotic event. Such inhibition may be mediated by disruption of the mitotic apparatus, e g , disruption of normal spindle formation. Cells in which mitosis is interrupted may be characterized by altered morphology (e g , microtubule compaction, increased chromosome number etc)

25 In a preferred embodiment compounds with possible tubulin polymerization activity are screened *in vitro*. In a preferred embodiment, the compounds are screened against cultured WR21 cells (derived from line 69-2 wap-ras mice) for inhibition of proliferation and/or for altered cellular morphology, in particular for microtubule compaction. *In vivo* screening of positive-testing compounds can then be
30 performed using nude mice bearing the WR21 tumor cells. Detailed protocols for this screening method are described by Porter (1995) *Lab Anim Sci* , 45(2) 145-150

Other methods of screening compounds for desired activity are well known to those of skill in the art. Typically such assays involve assays for inhibition of

microtubule assembly and/or disassembly Assays for microtubule assembly are described, for example, by Gaskin *et al* (1974) *J Molec Biol* , 89 737-758 U S Patent No 5,569,720 also provides *in vitro* and *in vivo* assays for compounds with paclitaxel-like activity

5 Methods for the safe and effective administration of the above-mentioned microtubule affecting agents are known to those skilled in the art In addition, their administration is described in the standard literature For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), *e g* , 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale,
10 NJ 07645-1742, USA), the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto

 The amount and frequency of administration of the compounds of formula (I) and the chemotherapeutic agents and/or radiation therapy will be regulated according to the judgment of the attending clinician (physician) considering such factors as age,
15 condition and size of the patient as well as severity of the disease being treated A dosage regimen of the compound of formula (I) can be oral administration of from 10 mg to 2000 mg/day, preferably 10 to 1000 mg/day, more preferably 50 to 600 mg/day, in two to four (preferably two) divided doses, to block tumor growth Intermittent therapy (*e g* , one week out of three weeks or three out of four weeks) may also be
20 used

 The chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be administered according to therapeutic protocols well known in the art It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy can be varied depending on the disease being treated and the known effects
25 of the chemotherapeutic agent and/or radiation therapy on that disease Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (*e g* , dosage amounts and times of administration) can be varied in view of the observed effects of the administered therapeutic agents (*i e* , antineoplastic agent or radiation) on the patient, and in view of the observed responses of the disease to the
30 administered therapeutic agents

 In the methods of this invention, a compound of formula (I) is administered concurrently or sequentially with a chemotherapeutic agent and/or radiation Thus, it is not necessary that, for example, the chemotherapeutic agent and the compound of

formula (I), or the radiation and the compound of formula (I), should be administered simultaneously or essentially simultaneously. The advantage of a simultaneous or essentially simultaneous administration is well within the determination of the skilled clinician.

5 Also, in general, the compound of formula (I) and the chemotherapeutic agent do not have to be administered in the same pharmaceutical composition, and may, because of different physical and chemical characteristics, have to be administered by different routes. For example, the compound of formula (I) may be administered orally to generate and maintain good blood levels thereof, while the chemotherapeutic agent
10 may be administered intravenously. The determination of the mode of administration and the advisability of administration, where possible, in the same pharmaceutical composition, is well within the knowledge of the skilled clinician. The initial administration can be made according to established protocols known in the art, and then, based upon the observed effects, the dosage, modes of administration and
15 times of administration can be modified by the skilled clinician.

The particular choice of a compound of formula (I) and chemo-therapeutic agent and/or radiation will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgement of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

The compound of formula (I), and chemotherapeutic agent and/or radiation
20 may be administered concurrently (e.g., simultaneously, essentially simultaneously or within the same treatment protocol) or sequentially, depending upon the nature of the proliferative disease, the condition of the patient, and the actual choice of chemotherapeutic agent and/or radiation to be administered in conjunction (i.e., within a single treatment protocol) with the compound of formula (I).

25 If the compound of formula (I), and the chemotherapeutic agent and/or radiation are not administered simultaneously or essentially simultaneously, then the initial order of administration of the compound of formula (I), and the chemotherapeutic agent and/or radiation, may not be important. Thus, the compound of formula (I) may be administered first followed by the administration of the
30 chemotherapeutic agent and/or radiation, or the chemo-therapeutic agent and/or radiation may be administered first followed by the administration of the compound of formula (I). This alternate administration may be repeated during a single treatment protocol. The determination of the order of administration, and the number of

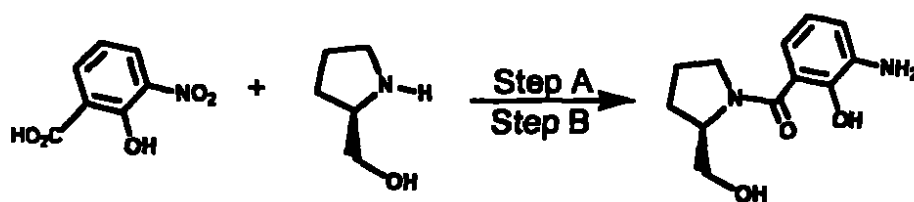
repetitions of administration of each therapeutic agent during a treatment protocol is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the disease being treated and the condition of the patient. For example, the chemotherapeutic agent and/or radiation may be administered first, especially if it is a cytotoxic agent, and then the treatment continued with the administration of the compound of formula (I) followed, where determined advantageous, by the administration of the chemotherapeutic agent and/or radiation, and so on until the treatment protocol is complete.

Thus, in accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of a component (therapeutic agent—i.e., the compound of formula (I), chemotherapeutic agent or radiation) of the treatment according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds.

The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of disease-related symptoms, inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radio-logical studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

The following examples illustrate the preparation of some of the compounds of the invention and are not to be construed as limiting the invention disclosed herein. Alternate mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art.

PREPARATIVE EXAMPLE 1

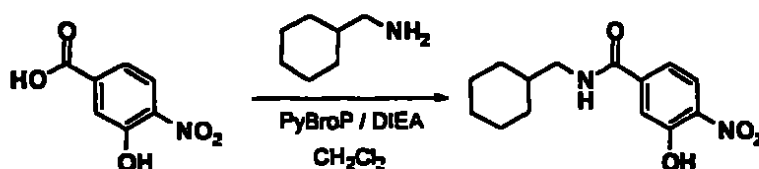


Step A

3-Nitrosalicylic acid (500 mg, 2.7 mmol), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (563 mg) and ethyl acetate (10 mL) were combined and stirred for 10 min. (R)-(-)-2-pyrrolidinemethanol (0.27 mL) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature overnight. The solid was filtered off and the filtrate was either concentrated down and directly purified or washed with 1N NaOH. The aqueous phase was acidified and extracted with EtOAc. The resulting organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by preparative plate chromatography (silica gel, 5% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with AcOH) gave the desired compound (338 mg, 46%, MH⁺ = 267).

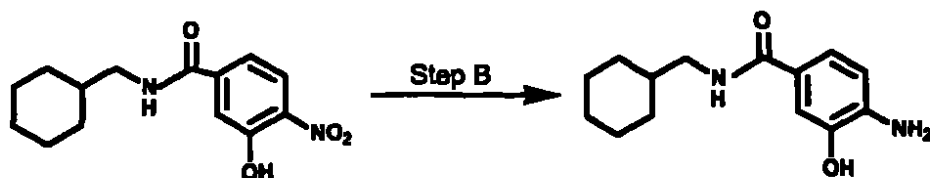
Step B

The product from Step A above was stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo*, and the resulting residue purified by column chromatography (silica gel, 4% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with NH₄OH) to give the product (129mg, 43%, MH⁺=237).

PREPARATIVE EXAMPLE 2Step A

Cyclohexylmethanamine (0.7 mL, 5.35 mmol, 2.0 eq) was added in one portion to a stirred solution of 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid (500 mg, 2.68 mmol, 1.0 eq), diisopropylethylamine (DIEA) (1.4 mL, 8.03 mmol, 3.0 eq), and bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP), (1.30 g, 2.68 mmol, 1.0 eq) in anhydrous dichloromethane (25 mL) at room temperature under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 12h and diluted with 1.0 M aqueous NaOH solution (50 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (4 x 25 mL) and the organic extracts were discarded. The aqueous phase was acidified with 6.0 M aqueous HCl solution to $\approx$ pH 2 and extracted with ethyl acetate

(4 x 25 mL) The combined organic extracts were washed with brine (50 mL) dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under house-vacuum at 30°C The resulting solid (588 mg, 2.11 mmol, 79%, MH⁺ = 279) was used directly without any further attempts at purification



5

Step B

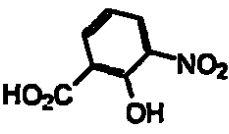
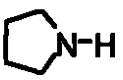
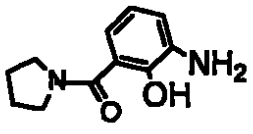
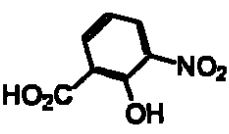
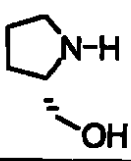
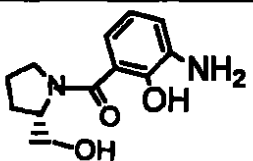
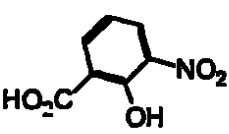
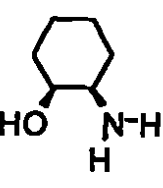
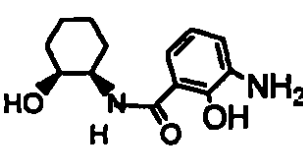
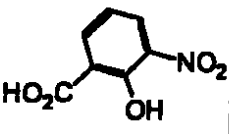
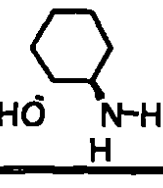
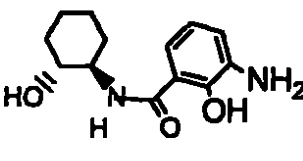
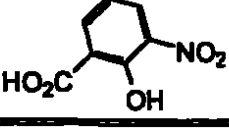
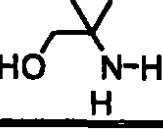
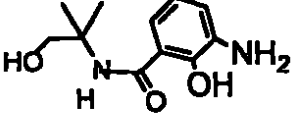
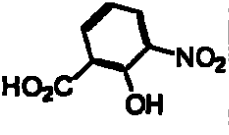
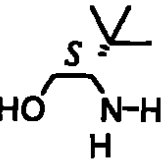
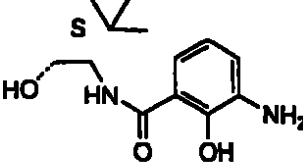
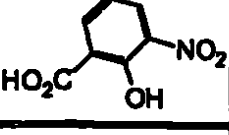
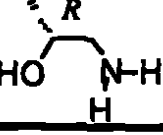
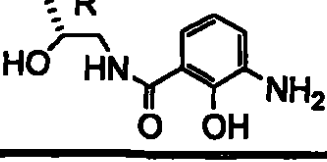
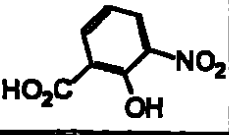
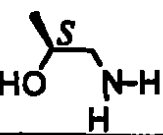
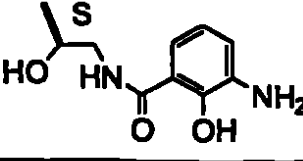
The aqueous acid solution from Step A above was stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo*, and the resulting residue purified by column chromatography (silica gel, 4% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with NH₄OH) to give the product (319mg, 62%, MH⁺ = 249)

10

Following the procedures set forth in Preparative Examples 1 and 2 but using the carboxylic acid, the amine and the coupling agent [DCC (Prep Ex 1) or PyBrop (Prep Ex 2)] listed in Table I below, the indicated amide products were obtained and used without further purification

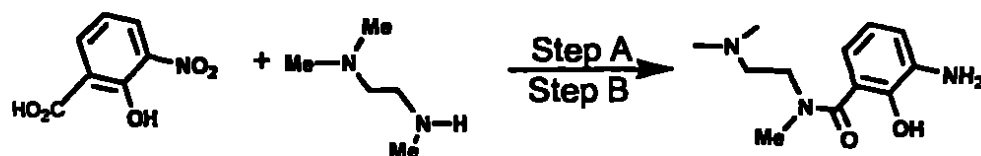
15

Table I

Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 Coupling Agent 2 % Yield Step A, Step B 3 MH ⁺ Step A, Step B
3				1 DCC 2 50% 64% 3 237 207
4				1 PyBrop 2 100% 31% 3 267 237
5				1 PyBrop 2 97% 27% 3 281 251
6				1 PyBrop 2 99% 14% 3 281 251
7				1 PyBrop 2 100% 26% 3 255 225
8				1 PyBrop 2 100 35% 3 283 253
9				1 PyBrop 2 94% 15% 3 241 211
10				1 PyBrop 2 100% 33% 3 241 211

Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 Coupling Agent 2 % Yield Step A, Step B 3 MH ⁺ Step A, Step B
11				1 PyBrop 2 91% 29% 3 294 264
12		NH ₃		1 PyBrop 2 100% 38% 3 183 153
13		Me-NH ₂		1 PyBrop 2 86% 64% 3 197, 167
14		Me-NH-Me		1 PyBrop 2 81% 68% 3 211 181
15				1 PyBrop 2 75% 39% 3 251 221
16		Ph-CH ₂ -NH ₂		1 DCC 2 33% 95% 3 273 243
17				1 PyBrop 2 82% 47% 3 265, 235

Prep Ex.	Carboxylic acid	Amine	Product	1 Coupling Agent 2 % Yield Step A, Step B 3 MH ⁺ Step A, Step B
18				1 PyBrop 2 74% 37% 3 259 229
19				1 PyBrop 2 87% 86% 3 211 181

PREPARATIVE EXAMPLE 20

5

Step A

3-Nitrosalicylic acid (500 mg, 2.7 mmol) DCC (563 mg) and ethyl acetate (10 mL) were combined and stirred for 10 min. N,N-Dimethyl-1,3-propanediamine (0.34 mL) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature overnight. The solid was filtered and stirred with 1N HCl. After filtration of the resulting mixture, the aqueous filtrate was used directly in the next reaction.

Step B

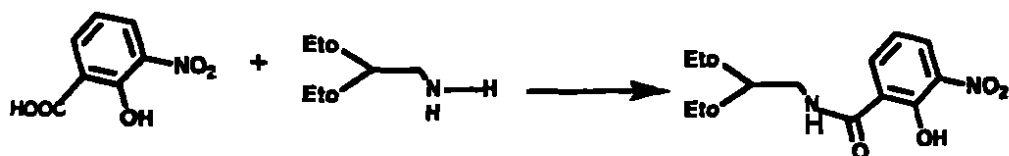
The aqueous acid solution from Step A was stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo*, and the resulting residue purified by column chromatography (silica gel, 4% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with NH₄OH) to give the desired product (183 mg, 29%, MH⁺ = 238).

Following the two-step procedure set forth in Preparative Example 20 but using the carboxylic acid and amine listed in Table II below, the Products were obtained.

Table II

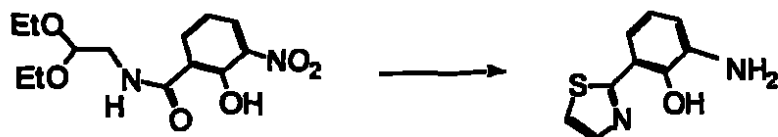
Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 % Yield 2 MH ⁺
21				1 39% 2 238
22				1 19 2 286
23				1 29% 2 280
24				1 52% 2 238

PREPARATIVE EXAMPLE 25



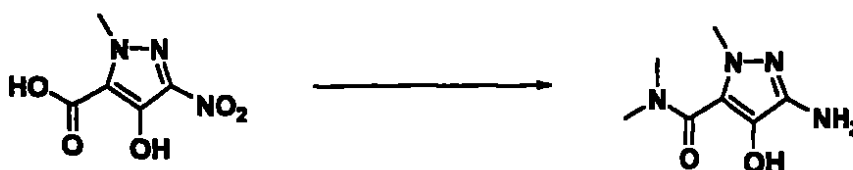
Step A

2,2-diethoxyethylamine (4.2 mL) and 3-hydroxy-4-nitrobenzoic acid (5 g) were reacted according to the procedure set forth in Preparative Example 2, Step A (40% yield, MH⁺ = 299)



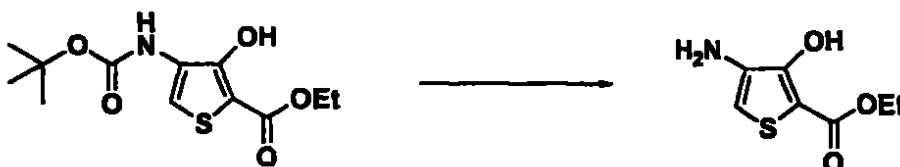
Step B

The product from Step A (806 mg) and P_4S_{10} (1.5 g) were heated to 130°C, then immediately cooled to room temperature. Water was added and the resulting mixture was filtered. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the organic phase was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by preparative plate chromatography (silica gel, 2% MeOH/ CH_2Cl_2) gave the product (90 mg, 15%).

PREPARATIVE EXAMPLE 26

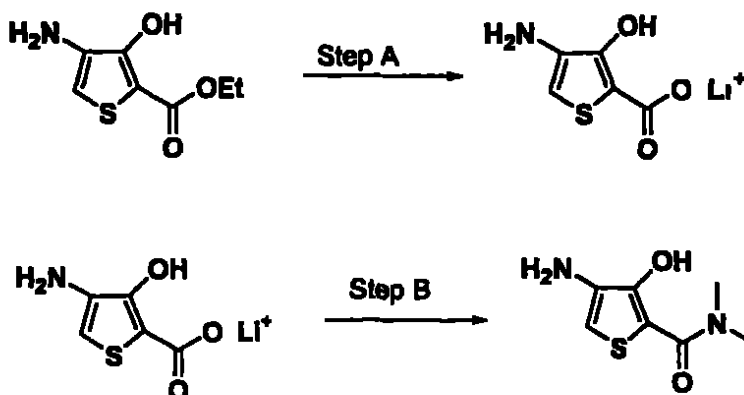
The carboxylic acid as described in the literature (*Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* 1986 328-330 [*Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1986, 22, 265-267]) is coupled with dimethylamine and the nitro substituent is reduced according to the procedure outlined in Preparative Example 2 to obtain the pyrazole product shown.

15

PREPARATIVE EXAMPLE 27

The BOC aminothiophene compound (as prepared in the literature [*J Org Chem* 1985, 50, 2730-2736]) is treated with HCl in dioxane or trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane according to procedures known in the art to obtain the thiophene product shown.

25

PREPARATIVE EXAMPLE 28**5 Step A**

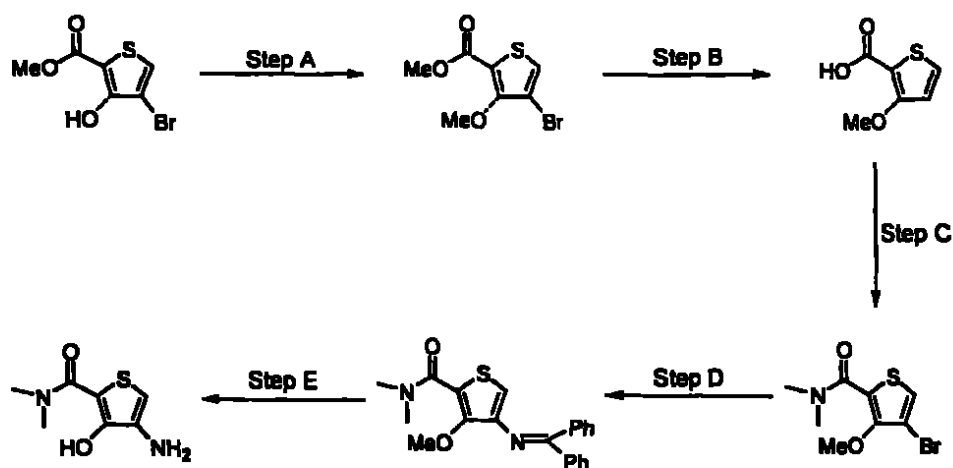
The title compound from Preparative Example 27 is treated with lithium hydroxide in a suitable solvent according to procedures well established in the art to obtain the lithium carboxylate intermediate shown

10

Step B

The lithium carboxylate prepared as described in Step A above is coupled with dimethylamine according to the procedure outlined in Preparative Example 2, to

15 obtain the thiophene product shown

PREPARATIVE EXAMPLE 29

20

Step A

Methyl-3-hydroxy-4-bromo-2-thiophenecarboxylate (10.0 g, 42.2 mmol) was dissolved in 250 mL of acetone. Potassium carbonate (30.0 g, 217.4 mmol) was added followed by a solution of iodomethane (14.5 mL, 233.0 mmol). The mixture was heated to reflux and continued for 6 h. After cooled to room temperature, the mixture was filtered, the solid material was rinsed with acetone (~200 mL). The filtrate and rinsing were concentrated under reduced pressure to a solid, further dried on high vacuum, yielding 13.7 g (100%) of methyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxylate ($MH^+ = 251.0$)

Step B

Methyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxylate (13.7 g), available from step A, was dissolved in 75 mL of THF, and added with a 1.0 M sodium hydroxide aqueous solution (65 mL, 65.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. A 1.0 M hydrogen chloride aqueous solution was added dropwise to the mixture until pH was approximately 2. The acidic mixture was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL x 2, 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to a solid, 10.0 g (100%, over two steps) of 3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxylic acid ($MH^+ = 237.0$)

Step C

To a stirred solution of 3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxylic acid (6.5 g, 27.4 mmol) in 140 mL of CH_2Cl_2 obtained from step B, was added bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBrop, 12.8 g, 27.5 mmol), a 2.0 M solution of dimethyl amine in THF (34.5 mL, 69.0 mmol), and diisopropylethyl amine (12.0 mL, 68.7 mmol). After 3 d, the mixture was diluted with 100 mL of CH_2Cl_2 , and washed with a 1.0 M sodium hydroxide aqueous solution (30 mL x 3) and brine (30 mL). The organic solution was dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to an oil. This crude oil product was purified by flash column chromatography, eluting with CH_2Cl_2 -hexanes (1:1, v/v). Removal of solvents afforded a solid, further dried on high

vacuum, yielding 6.76 g (93 %) of *N, N'*-dimethyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxamide ($MH^+ = 265.0$, $M+2 = 266.1$)

5

Step D

An oven dried three-neck round bottom flask was equipped with a refluxing condenser charged sequentially with palladium acetate (95 mg, 0.42 mmol) (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) (353 mg, 0.57 mmol), cesium carbonate (9.2 g, 28.33 mmol), and *N, N'*-dimethyl-3-methoxy-4-bromo-2-thiophenecarboxamide (3.74 g, 14.2 mmol, from step C). The solid mixture was flushed with nitrogen ("degass via house vacuum / refill with nitrogen", three cycles). Toluene (95 mL) was added to the solid mixture followed by benzophenone imine (3.6 mL, 21.5 mmol). The mixture was heated to reflux and continued for 10 h. A second batch of palladium acetate (95 mg, 0.42 mmol) and (*R*)-BINAP (353 mg, 0.57 mmol) in 15 5 mL of toluene was added. Refluxing was continued for 14 h. The third batch of palladium acetate (30 mg, 0.13 mmol) and (*R*)-BINAP (88 mg, 0.14 mmol) was added, and reaction continued at 110°C for 24 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with ether (50 mL), filtered through a layer of Celite, rinsing with ether. The filtrate and rinsing were concentrated under 20 reduced pressure to an oil, which was purified twice by flash column chromatography using CH_2Cl_2 and CH_2Cl_2 -MeOH (200:1) as eluents. Removal of solvents afforded 4.1 g (79 %) of the amido-thiophene diphenylimine product as a solid ($MH^+ = 365.1$)

25

Step E

To a stirred solution of thiophene imine (5.09 g, 13.97 mmol), obtained from step D, in 140 mL of CH_2Cl_2 at -78°C was added dropwise a 1.0 M solution of boron tribromide in CH_2Cl_2 . The mixture was stirred for 3 h while the temperature of the cooling bath was increased slowly from -78°C to -15°C. 100 mL of H_2O was added, 30 the mixture was stirred at room temperature for 30 min, then the two layers were separated. The organic layer (as A) was extracted with H_2O (30 mL x 2). The aqueous layer and aqueous extracts were combined, washed with CH_2Cl_2 (30 mL), and adjusted to pH ~ 8 using a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution. The neutralized

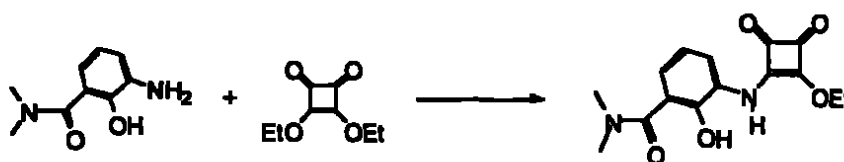
aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL x 3), the extracts were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to a solid 1.49 g of *N, N'*-dimethyl-3-hydroxy-4-amino-2-thiophenecarboxamide (first crop). The previous separated organic layer A and organic washing were combined, stirred with 30 mL of a 1.0 M HCl aqueous solution for 1 h. The two layers were separated, the aqueous layer was washed with CH_2Cl_2 (30 mL) and adjusted to pH ~8 using a saturated NaHCO_3 aqueous solution, and the separated organic layer and organic washing were combined as organic layer B. The neutralized aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 (30 mL x 4), the extracts were washed with brine, dried by Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure to give 0.48 g of a solid as the second crop of the titled product. Organic layer B from above was washed with brine, and concentrated to an oil, which was separated by preparative TLC (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1) to afford 0.45 g of a solid as the third crop of the titled product. The overall yield of the product, *N, N'*-dimethyl-3-hydroxy-4-amino-2-thiophenecarboxamide, is 2.32 g (89%) ($\text{MH}^+ = 187.0$).

PREPARATIVE EXAMPLE 30



Aniline (12 mL) dissolved in absolute EtOH (150 mL) was added dropwise over 6 hours to a stirred ethanolic (150 mL) solution of diethylsquarate (20 g) at 0°C . After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated *in vacuo*. The resulting residue was washed with cold EtOH and ether to give the above product (23.5 g, 92%, $\text{MH}^+ = 218$).

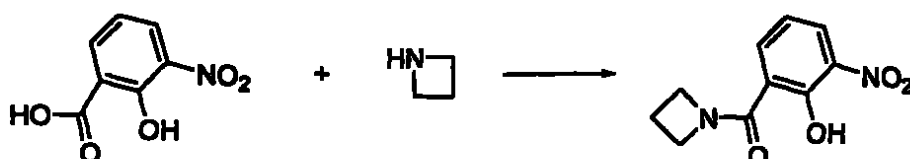
PREPARATIVE EXAMPLE 31



The compound from Preparative Example 19 (14.6 g) dissolved in absolute EtOH (100 mL) was added dropwise over 4 hours to a stirred ethanolic (100 mL) solution of diethylsquarate (19 mL, 128 mmol). After 5 days, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the resulting residue purified by column chromatography (silica gel, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) to give the product (65%, MH⁺ = 305, mp = 178.6°C)

PREPARATIVE EXAMPLE 32

Step A



3-Nitrosalicylic acid (1.0 g, 5.5 mmol) was dissolved in ethyl acetate (20 mL). 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide (0.568 g, 2.8 mmol) was added and the mixture was stirred for approximately 10 minutes and cooled to 0°C. During this time a precipitate formed. Azetidine (0.39 mL, 5.8 mmol) was added and the reaction was stirred overnight and allowed to warm to room temperature. After this time the reaction was cooled to 0°C and filtered. The collected solid was washed with chilled ethyl acetate. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography (80% EtOAc/Hex) to give the product (476 mg, 39.0%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (m, 1H) ppm

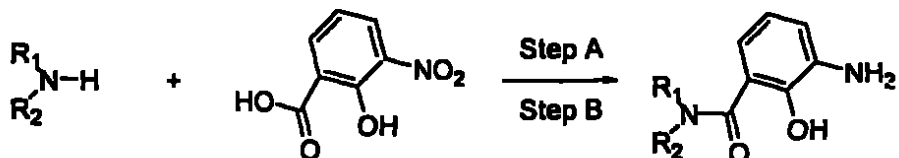
Step B



The nitro compound (0.48 g, 2.1 mmol) from Preparative Example 32 Step A was dissolved in methanol (25 mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo* to give the product (344 mg, 90%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.2(m, 2H), 4.57(bs, 4H), 6.75(m, 1H), 6.90(m, 2H), 12.71(bs, 1H) ppm

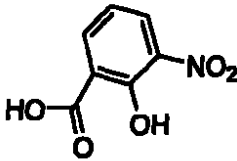
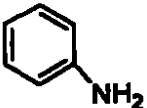
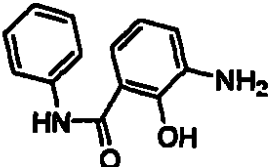
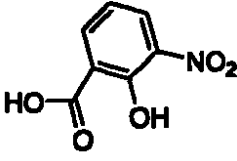
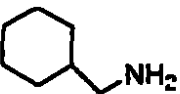
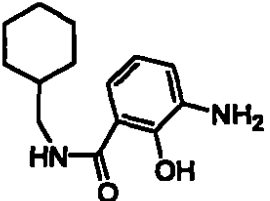
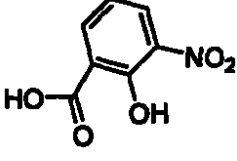
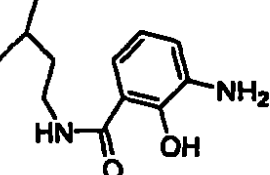
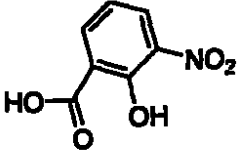
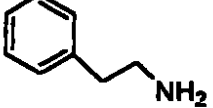
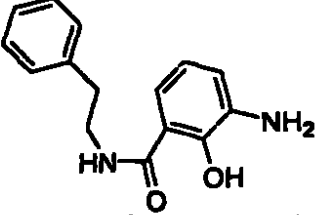
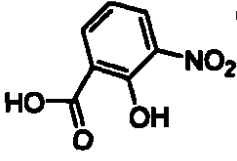
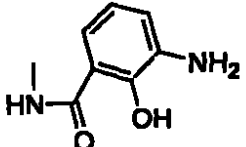
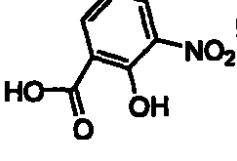
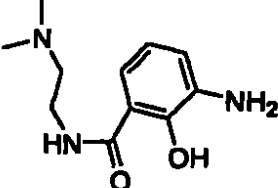
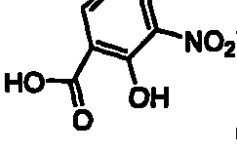
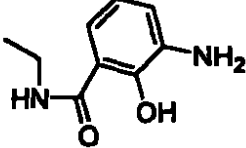
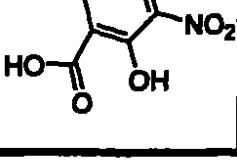
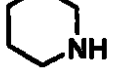
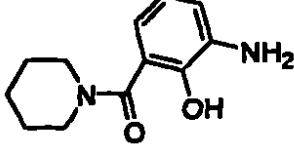
PREPARATIVE EXAMPLE 33

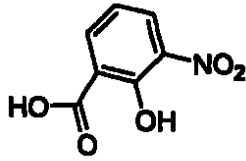
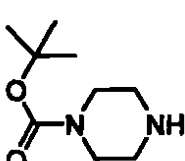
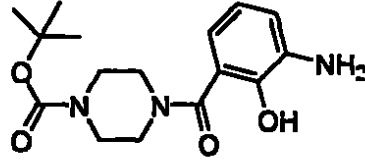
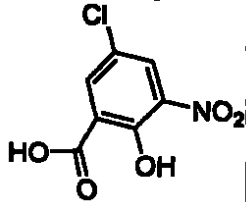
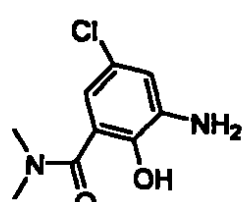
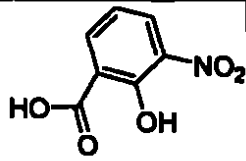
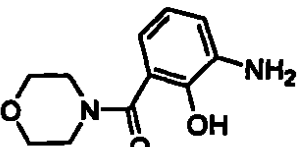


- 5 Following the two-step procedure set forth in Preparative Example 32 but using the carboxylic acid and amine listed in the Table III below, the Products were obtained

Table III

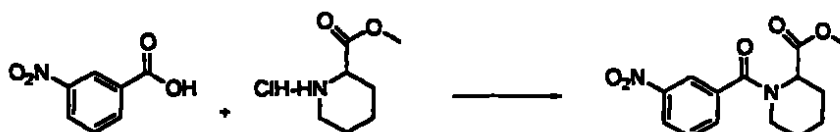
Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 % Yield
33		2M dimethylamine in THF		1 75%
34				1 70%
35				1 68%
36				1 39%

Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 % Yield
37				1 66%
38				1 60%
39				1 51%
40				1 97%
41		2M methylamine in THF		1 90%
42				1 81%
43		2M ethylamine in THF		1 64%
44				1 26%

Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	1 % Yield
45				1 19%
46		2M dimethylamine in THF		1 85%
47				1 39%

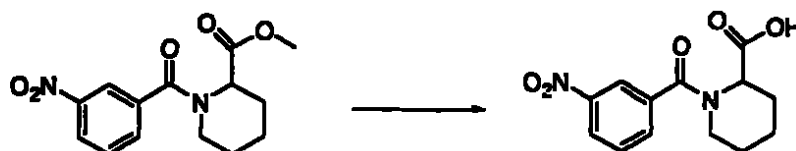
Preparative Example 48

Step A



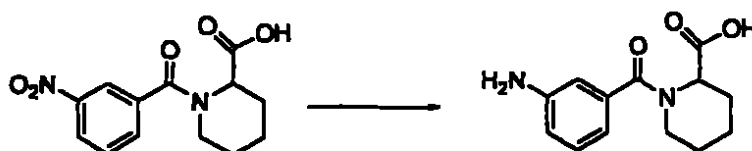
- 5 3-Nitrobenzoic acid (1 004g, 6 0mmol) was combined with N N-diisopropylethylamine (6 25mL, 36 0mmol) in dichloromethane (60mL). Bromo-tris-pyrrolodino-phosphonium hexafluorophosphate (PyBrOP), (2 80g, 6 0mmol) was added to the solution and the mixture was stirred for ten minutes. Methyl picolinate hydrochloride (1 08g, 6 0mmol) was added to the mixture and the reaction was stirred overnight. After this time the reaction was concentrated and product was isolated by column chromatography (1 9 EtOAc/DCM). Product was isolated as a yellow solid and used without further purification (1 66g, 95%).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1 46(m, 2H), 1 65(m, 1H), 1 90(m, 2H), 2 39(m, 1), 3 32(m, 1H), 3 53(m, 1H), 3 81(s, 3H), 5 50(m, 1H), 7 62(m, 1H), 7 78(m, 1H), 8 31(m, 2H)ppm

Step B

The methyl ester (1.79g, 6.1mmol) was dissolved in dioxane/water (20mL/15mL) at room temperature. Lithium hydroxide (0.258g, 6.2mmol) was added to the solution. After a few hours more lithium hydroxide was added (0.128g, 3.0mmol) and the reaction was stirred for another hour. After this time the reaction was concentrated and then taken up in water. The solution was extracted two times with ether. The aqueous phase was then acidified and extracted three times with ethyl acetate. The organic fractions were then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Product was isolated by column chromatography (95% EtOAc/Hex, 0.05% HOAc) to give the product (1.66g, 98%).

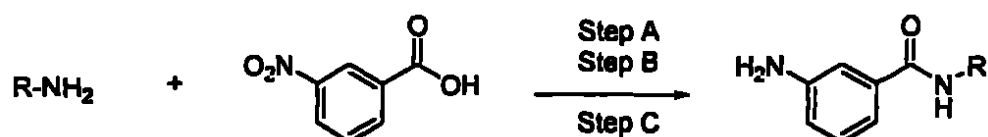
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.82(m, 2H), 2.44(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.58(m, 1H), 5.57(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.80(m, 1H), 8.32(m, 2H), 10.04(bs, 1Hppm)

Step C

The nitro compound was dissolved in an excess of methanol (20mL) and covered by a blanket of argon. 5% Palladium on carbon was added (catalytic) and a hydrogen balloon was attached to the flask. The atmosphere of the system was purged under vacuum and replaced with hydrogen. This step was repeated for a total of three times. The reaction was then stirred under hydrogen overnight. After this time the balloon was removed and the solution was filtered through celite followed by several rinses with methanol. The filtrate was concentrated and dried on the vacuum line to provide the desired aniline product (1.33g, 90%).

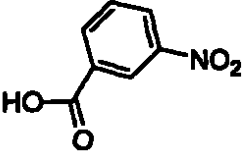
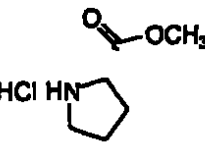
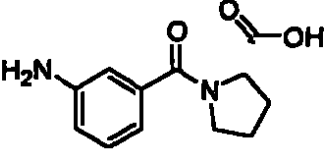
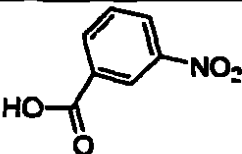
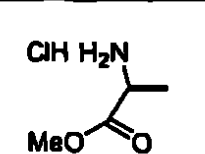
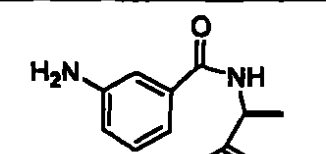
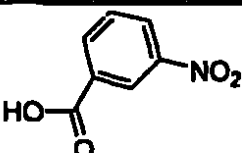
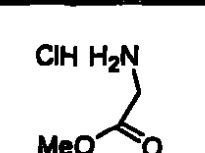
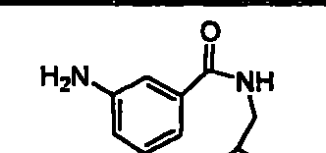
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40(m, 2H), 1.50(m, 1H), 1.68(m, 2H), 2.33(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.62(m, 1H), 5.39(m, 1H), 6.12(bs, 2H), 6.75(m, 2H), 7.12(m, 1H)ppm
Mass Spectra, calculated 248, found 249.1 (M+1)⁺

28

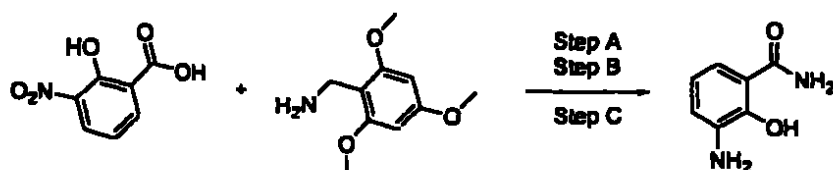
PREPARATIVE EXAMPLES 49-51

- 5 Following the three-step procedure set forth in Preparative Example 48 but using the carboxylic acid and amine listed in Table IV below, the following products were obtained

Table IV

Prep Ex	Carboxylic acid	Amine	Product	% Yield
49				43%
50				36%
51				7.6%

10

Preparative Example 52Step A

- 15 3-Nitrosalicylic acid (2.00g, 10.9mmol) was combined with 1,3-diisopropylcarbodiimide (1.71mL, 10.9mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (catalytic) in dichloromethane (150mL) and stirred for a few minutes. 2,4,6-

Trimethoxybenzylamine hydrochloride (0.664g, 2.8mmol) was added along with N,N-diisopropylethylamine (1.88mL, 10.8mmol). The reaction was stirred overnight. After this time the reaction was concentrated and purified by column chromatography (1/1 Hexane/EtOAc) to give the product (1.62g, 41%).

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83(m, 9H), 4.72(d, 2H), 6.17(s, 2H), 7.01(m, 1H), 7.88(m, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.25(dd, 1H)ppm
Mass Spectra, calculated 362.11, found 362.9 (M+1)⁺

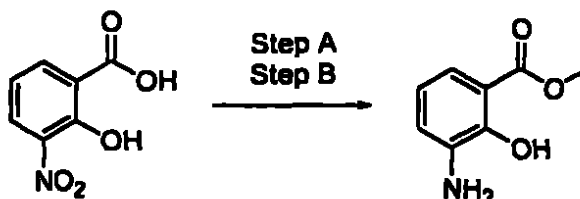
Step B

- 10 3-Nitrosalicylic-2,4,6-trimethoxybenzylamide (0.146g, 0.4mmol) from Step A above was combined with a solution of trifluoroacetic acid/dichloromethane (1:1, 5mL). The reaction was stirred for 45 minutes. After this time, TLC (30%E/H) indicated that no starting material was present. The reaction was concentrated and dried on the vacuum line. The material was purified by column chromatography (5% MeOH/CH₂Cl₂) to give the product (0.06g, 80%).

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16(m, 1H), 8.28(m, 1H), 8.49(m, 1H), 12.26(s, 1H)ppm

Step C

- 20 The nitro compound (0.32g, 1.6mmol) from Step B above was dissolved in an excess of methanol (40mL) and covered by a blanket of argon. 5% Palladium on carbon was added (catalytic) and a hydrogen balloon was attached to the flask. The atmosphere of the system was purged under vacuum and replaced with hydrogen. This step was repeated for a total of three times. The reaction was then stirred under hydrogen overnight. After this time the balloon was removed and the solution was filtered through Celite followed by several rinses with methanol. The filtrate was concentrated and dried on the vacuum line to provide the desired aniline product (0.17g, 70%).
- 25 ¹H NMR (300 MHz, d₄-MeOH) δ 6.63(m, 1H), 6.88(m, 1H), 7.07(d, 1H)ppm

Preparative Example 53Step A

3-Nitrosalicylic acid (2.00g, 10.9mmol) was combined with 1,3-diisopropylcarbodiimide (1.71mL, 10.9mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (catalytic) in dichloromethane (150mL). Methanol was added and the reaction was stirred for 2 hrs. After this time the reaction was concentrated and purified by column chromatography (3/1 H/E) to give the methyl ester (0.32g, 15%).

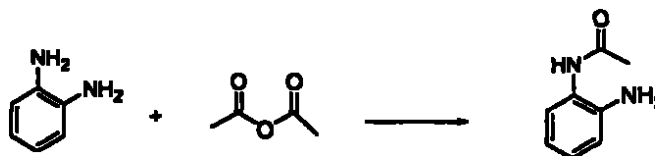
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3.92(s, 3H), 7.11 (dd, 1H), 8.05(d, 1H), 8.19(d, 1H), 11.46 (s, 1H)ppm

Step B

The nitro compound (0.32g, 1.6mmol) was dissolved in an excess of methanol (40mL) and covered by a blanket of argon. 5% Palladium on carbon was added (catalytic) and a hydrogen balloon was attached to the flask. The atmosphere of the system was purged under vacuum and replaced with hydrogen. This step was repeated three times. The reaction was stirred under hydrogen overnight. After this time, the balloon was removed and the solution was filtered through Celite followed by several rinses with methanol. The filtrate was concentrated and dried on the vacuum line to provide the desired aniline product (0.18g, 68%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 3.92(bs, 3H), 6.70(dd, 1H), 6.89(dd, 1H), 7.22(d, 1H), 10.85(bs, 1H)ppm

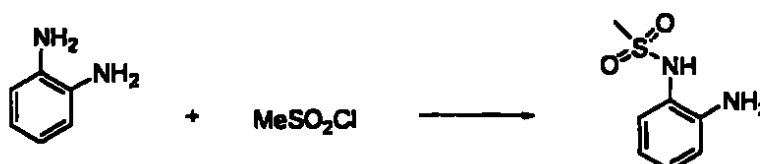
Mass Spec. calculated 167, found 168.0 (M+1)⁺

Preparative Example 54

Phenylenediamine (2.20g, 20mmol) was dissolved in pyridine (20mL) and chilled to 0°C. Acetic anhydride (1.89mL, 20mmol) and dichloromethane (10mL) were mixed and added dropwise to the solution over 15min. The reaction was stirred for 1hr at 0°C then warmed to ambient. After 2hr, the solvent was evaporated. The residue was azeotroped with toluene and dried under vacuum to give the above compound as a solid (2.8g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2.15(s, 3H), 4.80-5.05(bs, 2H), 6.62(m, 1H), 6.80(d, 1H), 7.00(t, 1H), 7.23(d, 1H), 9.20(s, 1H)ppm

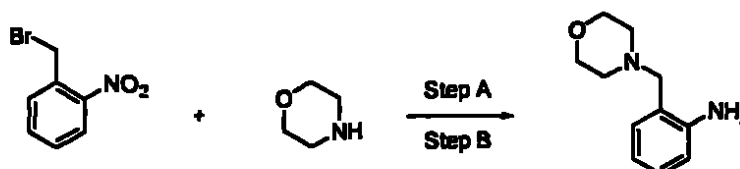
Preparative Example 55



Phenylenediamine (5.0g, 46mmol) was dissolved in dichloromethane (50mL). A solution of methanesulfonyl chloride (3.6mL, 46mmol) in dichloromethane (50mL) was added slowly with stirring. After 16hr, precipitate was filtered and discarded. The remaining solution was evaporated to give the above compound as a solid (5.5g, 65%).

Mass Spectra, calculated 186.0 found 186.9 (M+1)⁺

Preparative Example 56



Step A

2-Nitrobenzyl bromide (5.0g, 0.0231mol), THF (50mL) and morpholine (6.05g, 0.0694mol) were added to a sealed tube. The reaction mixture was heated to reflux overnight. Removal of the solvent, was followed by addition of water (400mL) and extraction with DCM (3x80mL). The combined organic phase were dried over

Na₂SO₄, concentrated and purified by column chromatography (25% EtOAc/HEX) to give the above compound (5.07g, 99%)

¹H NMR (300MHz, d-CHCl₃) δ 2.5(m, 4H), 3.8(m, 4H), 3.9(s, 2H), 7.5(t, 1H), 7.7(m, 2H), 7.9(d, 1H)ppm

5

Step B

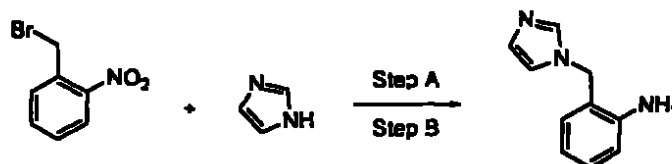
The nitro compound (4.57g, 0.0206mol) from step A was dissolved in methanol (100mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate was concentrated and purified by column chromatography (EtOAc/HEX/Et₃N 20/60/1) to give the above compound (3.14g, 79%)

10

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 2.5(m, 4H), 3.5(s, 2H), 3.7(m, 4H), 5.4(s, 2H), 6.6(t, 1H), 6.7(d, 1H), 7.1(m, 2H)ppm

15

Preparative Example 57



Step A

2-Nitrobenzyl bromide (5.0g, 0.0231mol), THF (50mL) and imidazole (4.72g, 0.0694mol) were added to a sealed tube. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The solvent was evaporated to give a residue which was taken up in water (400mL) and extracted with EtOAc (3x80mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, concentrated in vacuo to give the desired compound (4.07g, 87%)

25

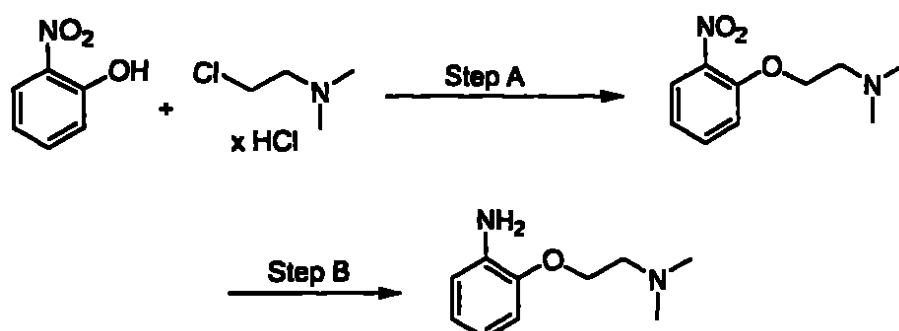
¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 5.7(s, 2H), 6.9(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.3(s, 1H), 7.7(t, 1H), 7.8(m, 2H), 8.2(d, 1H)ppm

Step B

The nitro compound (2.23g, 0.0110mol) from step A was dissolved in methanol (50mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate was concentrated and purified by column chromatography (DCM/MeOH/Et₃N 20/2/1) to give the above compound (1.77g, 93%)

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 5.2(s, 2H), 5.3(s, 2H), 6.6(t, 1H), 6.8(d, 1H), 6.9(d, 1H), 7.0(s, 1H), 7.1(t, 1H), 7.2(s, 1H), 7.8(s, 1H)ppm

10

Preparative Example 58**Step A**

2-Nitrophenol (4.32g, 30mmol) was dissolved in EtOH (40mL) and then added to a solution of 2-(dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride (5.56g, 34mmol) and KOH (3.5g, 63.0mmol) in BuOH (50mL) and DMF (10mL). The reaction mixture was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, the majority of the solvent was evaporated under reduced pressure. The remaining residue was put into water (400mL) and extracted with EtOAc (3x100mL). Subsequently, the combined organic phases were washed with 5% NaOH (3x100mL) and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography (10%MeOH/DCM) to give the product (1.35g, 21%)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.48(s, 6H), 2.93(t, 2H), 4.36(t, 2H), 7.16(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.97(d, 1H)ppm

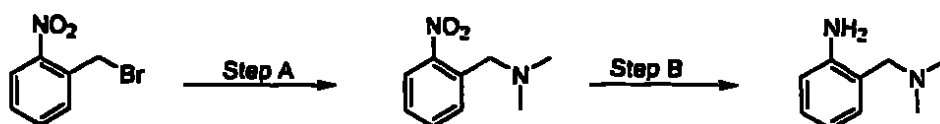
25

Step B

The nitro compound (1.35g, 6.43mmol) from step A was dissolved in MeOH (50mL) and shaken with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere at 10 psi for 3h. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo* to give the above compound (980mg, 85%) after column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.46(s, 6H), 2.95(t, 2H), 3.60(bs, 2H), 4.21(t, 2H), 6.81(m, 2H), 6.95(m, 2H)ppm

10

Preparative Example 59**Step A**

2-Nitrobenzyl bromide (2.0g, 9.3mmol) was dissolved in DCM (50mL). After addition of dimethylamine (2.0N in THF, 9.3mL, 18.6mmol), the reaction mixture was stirred overnight. Subsequently, the mixture was put into water (200mL) and extracted with DCM (3x100mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was concentrated *in vacuo* to give the pure compound (540mg, 32%) after column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 6H), 3.73(s, 2H), 7.21(t, 1H), 7.37(d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.52(d, 1H)ppm

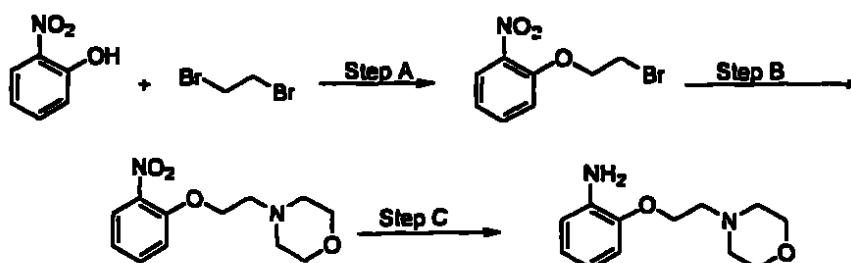
Step B

The nitro compound (500mg, 2.78mmol) from step B was dissolved in MeOH (50mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo* to give the above compound (400mg, ~80%) after column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.2 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 4.11 (bs, 2H), 6.42 (m, 2H), 6.85 (m, 2H) ppm

Preparative Example 60

5



Step A

2-Nitrophenol (5.0g, 36.0mmol) was put into water (20mL). After addition of NaOH (1.44g, 36.0mmol) and dibromoethane (27.0g, 144.0mmol) the reaction mixture was refluxed for 40h. After cooling to room temperature, the mixture was put into water (400mL) and extracted with EtOAc (3x100mL). Subsequently, the combined organic phases were washed with 5% NaOH (3x100mL) and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography (75% EtOAc/Pentane) to give the product (3.4g, 38%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.79 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H) ppm

Step B

The nitrobromide (1.7g, 6.9mmol) was dissolved in THF (20mL). After addition of morpholine (1.81mL, 20.7mmol), the reaction mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was put into water (300mL) and extracted with DCM (3x100mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1) to give the product (1.73g, 99%).

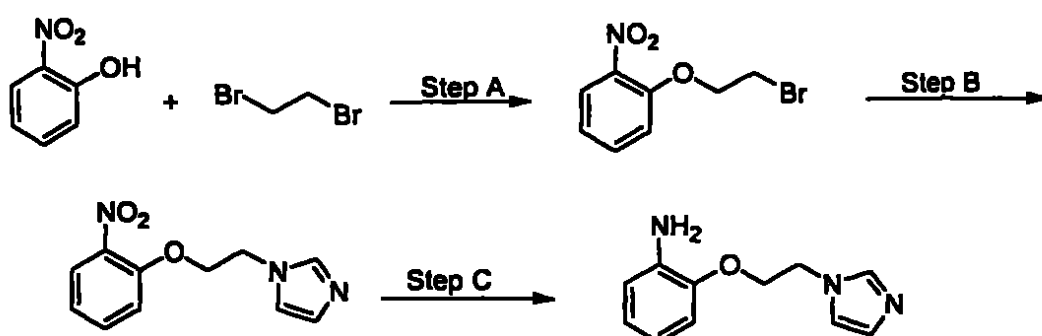
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.74 (t, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.84 (t, 4H), 4.39 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H) ppm

Step C

The nitro compound (1.71g, 6.78mmol) from step B was dissolved in MeOH (50mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo* to give the desired compound (1.43g, 95%) after column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.71(t, 4H), 2.92(t, 2H), 3.84(t, 4H), 4.00(bs, 2H), 4.28(t, 2H), 6.82(m, 2H), 6.94(m, 2H)ppm

10

Preparative Example 61Step A

This reaction follows step A of Preparative Example 60

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.79(t, 2H), 4.57(t, 2H), 7.20(m, 2H), 7.65(dd, 1H), 7.97(d, 1H)ppm

Step B

The nitrobromide from Step A (1.7g, 6.9mmol) was dissolved in THF (20mL). After addition of imidazole (1.41g, 20.7mmol) the reaction mixture was refluxed overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was put into water (300mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x100mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 10/1/0.1) to give the product (1.25g, 78%).

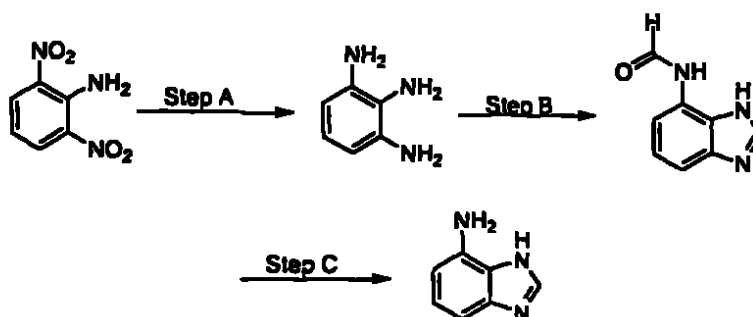
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.41(t, 2H), 4.56(t, 2H), 7.06(d, 1H), 7.18(s+dd, 2H), 7.26(s, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.74(s, 1H), 7.99(d, 1H)ppm

Step C

The nitro compound (1.23g, 5.28mmol) from step B of Preparative Example 61 was dissolved in MeOH (50mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere for 3h. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated *in vacuo* to give the above compound (1.01g, 94%) after column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 10/1/0.1).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.41(bs, 2H), 4.38(t, 2H), 4.48(t, 2H), 6.82(m, 3H), 6.95(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.62(d, 1H)ppm

Preparative Example 62



Step A

2,6-Dinitroaniline (10.0g, 55.0mmol) and tin(II)chloride dihydrate (111.0g, 492.0mmol) were solved in conc. HCl (170mL). The reaction mixture was refluxed for 5h and then allowed to cool to room temperature. After sitting over night, the precipitate was filtered off and subsequently dissolved in 10% NaOH (50mL). The solvent was evaporated under reduced pressure and the remaining residue was extracted with EtOAc (10x80mL). The solvent of the combined extracts was removed and the resulting residue (2.5g crude) was used in step B without any further purification.

Step B

The crude material from step A was dissolved in 96% formic acid (10mL). After refluxing for 1h, the solution was evaporated to dryness. After addition of water (10mL), the pH of the acidic solution was adjusted to 7 using concentrated ammonium

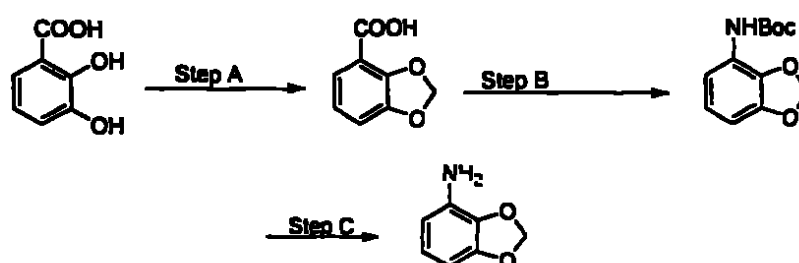
hydroxide solution. The resulting precipitate was collected, dried, and used in the next step without further purification.

Step C

5 The crude formic amide from step B was dissolved in 10% HCl (25mL) and refluxed for 30min. Removal of the solvent was followed by addition of 10% NaOH (6mL). After evaporation of the solvent, the resulting residue was extracted with EtOH (4x50mL). The solution was concentrated and purified by column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 5/1/0.1) to give the final product (1.23g, 18% over 3 steps).

10 ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 3.8 (bs, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 12.30 (bs, 1H) ppm

Preparative Example 63



Step A

2,3-Dihydroxybenzoic acid (15.0g, 97.3mmol) was suspended in water (30mL). After addition of a solution of KOH (16.4g, 292mmol) in water (70mL) diiodomethane (8.1mL, 100.2mmol) was added. The reaction mixture was heated to 100 °C for 5 days or until almost all of the diiodo compounds disappeared. The remaining rest of the dihalogen starting material was co-evaporated with some water. The solution was acidified with concentrated HCl to yield a precipitate. The crude acetal was collected and recrystallized once from EtOH to yield crystals (7.0g, 43%).

20

25 ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 6.21 (s, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 13.07 (bs, 1H) ppm

Step B

The recrystallized material (2.0g, 12.0mmol) from step A was refluxed for 10min in a mixture of dioxane (35mL) and *tert*-butylalcohol (10min). After the mixture was allowed to cool to room temperature, diphenylphosphoryl azide (2.6mL, 12.0mmol) and DIEA (1.81mL, 13.0mmol) were added in one batch. The reaction mixture was refluxed for 8 h and the dioxane was removed under reduced pressure. The reaction mixture was put into water (200mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x100mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was concentrated and finally purified by column chromatography to give the product (2.28g, 80%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H), 6.21(s, 2H), 6.56(m, 2H), 6.81(t, 1H), 7.23 (s, 1H)ppm

Step C

The carbamate (2.28g, 9.6mmol) from step B was suspended in EtOH (50mL). To the suspension was added 5N HCl (50 mL). Stirring over night resulted in a clear solution. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in water (200mL). The solution was neutralized with KOH and then extracted with EtOAc (3x100mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, concentrated and finally purified by column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH = 20/1/0.2) to yield the desired product (1.05g, 80%).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.48 (bs, 2H), 6.03(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.46(d, 1H), 6.79(t, 1H)ppm

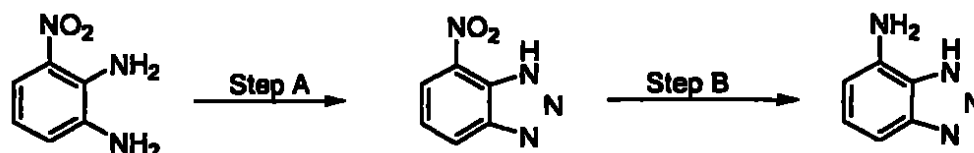
Preparative Example 64

2-Aminobenzyl amine (5.0g, 41.0mmol) was dissolved in a mixture of dioxane/water (30mL each). After addition of Boc-anhydride (8.94g, 41.0mmol) and potassium carbonate (8.5g, 61.5mmol), the mixture was stirred over night. The

solution was put into water (300mL) and extracted with EtOAc (3x100mL) The combined org phases were dried over sodium sulfate, concentrated and finally purified by column chromatography (25%EtOAc/Pentane) to yield the desired product (7.28g, 80%)

5 Mass Spec calculated 222.1, found 223.0 (M+1)⁺

Preparative Example 65



Step A

10 2,3-Diaminonitrophenol (4.0g, 26.1mmol) was dissolved in AcOH (200mL). After addition of sodium nitrite (2.25g, 32.7mmol) the reaction mixture was heated to 60°C for 3h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was put into water (200mL) and extracted with EtOAc (3x100mL). The combined org phases were dried over sodium sulfate, concentrated, and finally purified by column chromatography (50%EtOAc/Pentane) to yield the desired product (3.42g, 80%).

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.78(dd, 1H), 8.60(d, 1H), 8.73(d, 1H)ppm

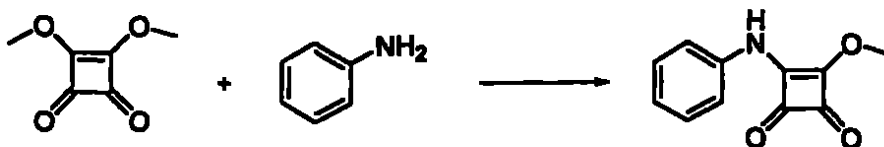
Step B

20 The nitro triazole (3.4g, 20.9mmol) from step A was dissolved in MeOH (50mL) and stirred with 10% Pd/C under a hydrogen gas atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite and washed very thoroughly with MeOH. Finally, the filtrate was concentrated *in vacuo* to give the desired compound (2.38g, 85%).

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 5.99(bs, 2H), 6.51(d, 1H), 6.93(d, 1H), 7.22(dd, 1H)ppm

Preparative Example 66

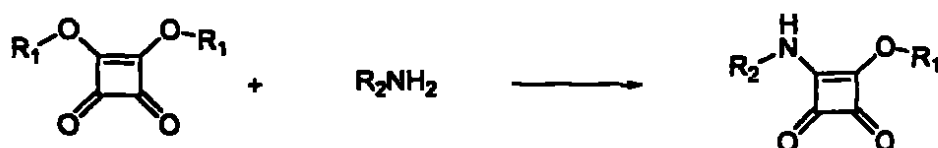
25



3,4-Dimethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (1.30g, 9.2mmol) was dissolved in methanol. Aniline (0.84mL, 9.2mmol) was added dropwise to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. After this time a solid formed which was determined to be the desired product. The solid was collected by filtration and dried under vacuum (1.8g, 96%)

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.9 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 10.75 (bs, 1H)ppm

10

PREPARATIVE EXAMPLES 67-83

Following the procedure set forth in Preparative Example 66, but using the alkoxy-squarate and the amine or aniline ($\text{R}_2\text{-NH}_2$) listed in Table V below, the following products were obtained

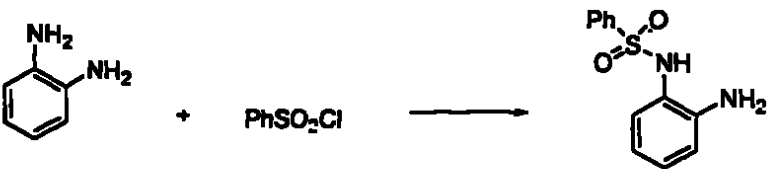
Table V

Prep Ex	R_1	$\text{R}_2\text{-NH}_2$ or Aniline from Prep Ex.	Product	1 2	% Yield (M+1) ⁺
67	Et			1 2	95% 218.0
68	Et	54		1 2	95% 274.9
69	Et	55		1 2	50% 311.0

Prep Ex	R ₁	R ₂ -NH ₂ or Aniline from Prep Ex.	Product	1 2	% Yield (M+1) ⁺
70	Me	65		1 2	77% 245 1
71	Me	63		1 2	82% 248 1
72	Me	59		1 2	71% 261 0
73	Me	62		1 2	73% 244 1
74	Me			1 2	62% 272 1
75	Me			1 2	78% 248 1
76	Me	64		1 2	78% 332 1
77	Me			1 2	87% 234 1
78	Me			1 2	85% 232 2

Prep Ex	R ₁	R ₂ -NH ₂ or Aniline from Prep Ex.	Product	1 2	% Yield (M+1) ⁺
79	Me			1 2	85% 246 1
80	Me			1 2	80% 232 2
81	Me	56		1 2	82% 303 1
82	Me	58		1 2	68% 291 2
83	Me	57		1 2	73% 284 0

Preparative Example 84



5

1,2-Phenylenediamine (5.0g, 0.0462mol) was dissolved in methylene chloride (125mL). Benzenesulfonyl chloride (5.6mL, 0.0439mol) was added dropwise and the reaction was stirred for 72 hours. After this time, TLC (5% MeOH/DCM) indicated the reaction was complete. The reaction was filtered to remove any solid material and the

10

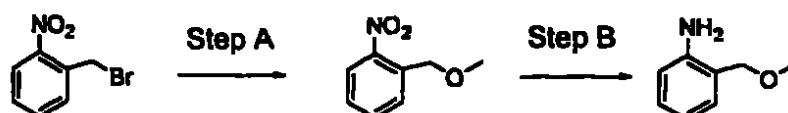
solute was washed with methylene chloride. The filtrate was concentrated and

purified by column chromatography (3% MeOH/DCM) The desired product (2.28g, 0.0092mol, 20%) was isolated as a solid

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.0(m, 2H), 6.73(d, 1H), 6.94(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.68(m, 2H)ppm

5 MS-APCI calculated 248.06, found 248.9 ($\text{M}+1$) $^+$

Preparative Example 85



Step A

10 2-Nitrobenzyl bromide (5.18g, 0.024mol) was dissolved in EtOH (25mL). NaOMe (11.0 mL 25%wt in MeOH, 0.048mol) was added drop wise under argon atmosphere. After stirred at room temperature for 1h, sat. sodium hydrogen carbonate solution (200mL) was added. The mixture was extracted with chloroform (3x80mL). The combined organic phases were washed with sat. sodium hydrogen carbonate solution (80mL), water (80mL), brine (80mL) and dried over sodium sulfate.
15 Concentration and purification by column chromatography (20% EtOAc/HEX) gave the desired compound (3.70g, 92%).

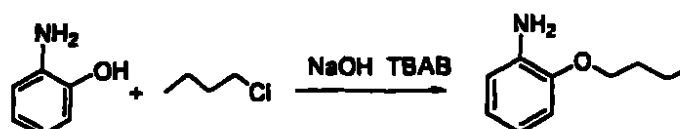
^1H NMR (300MHz, d-CHCl_3) δ 3.60(s, 3H), 4.95(s, 2H), 7.55(t, 1H), 7.78(t, 1H), 7.90(d, 1H), 8.20(d, 1H)ppm

Step B

20 An ethanolic suspension of Raney-Ni was added to a stirred solution of the nitro compound (3.00g, 0.018mol) from Step A in EtOAc/EtOH (10mL/10mL) under argon atmosphere. The mixture was refluxed overnight and then filtered through celite. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography (25% EtOAc/HEX) to give the desired compound (1.65g, 67%).

^1H NMR (300MHz, d-CHCl_3) δ 3.45(s, 3H), 4.38(bs, 2H), 4.60(s, 2H), 6.82(t, 2H), 7.22(m, 2H)ppm

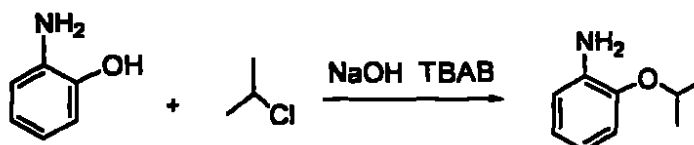
30 MS(MH^+) 137.08, found 137.9

Preparative Example 86

2-Aminophenol (1.26g, 0.012mol), sodium hydroxide (1.84g, 0.046mol), and tetrabutylammonium bromide (0.19g, 0.58mmol) were mixed at room temperature and stirred for 10 minutes. 1-Chlorobutane (1.2mL, 0.012mol) was added and the mixture was heated to 60°C for 8 hours. The mixture was purified directly by column chromatography (25% EtOAc/HEX) to give the desired compound (0.95g, 50%).

¹H NMR (300MHz, d-CHCl₃) δ 1.08(t, 3H), 1.62(m, 2H), 1.90(m, 2H), 4.05(t, 2H), 4.23(bs, 2H), 6.85(m, 4H)ppm

MS(MH⁺) 165.12, found 166.1

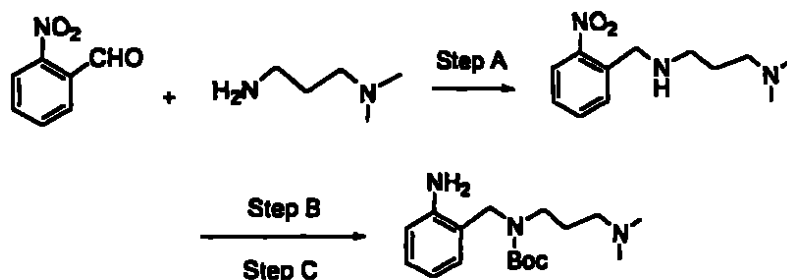
Preparative Example 87

2-Aminophenol (5.0g, 0.046mol), sodium hydroxide (7.33g, 0.183mol) and tetrabutylammonium bromide (0.74g, 2.29mmol) were mixed at room temperature and stirred for 10 minutes. 2-Chloropropane (4.2mL, 0.046mol) was added and the mixture was heated to 60°C for 8 hours. The mixture was purified directly by column chromatography (25% EtOAc/HEX) to give the desired compound (0.92g, 13%).

¹H NMR (300MHz, d-CHCl₃) δ 1.45(d, 6H), 4.03(bs, 2H), 4.60(m, 1H), 6.93(m, 4H)ppm

MS(MH⁺) 151.10, found 152.1

Preparative Example 89

**Step A**

2-Nitrobenzaldehyde (2.0g, 0.0132mol), 1,2-dichloroethane (100mL) and 3-(dimethylamino)propylamine (1.83mL, 0.0145mol) were stirred for 1h. After addition of sodium triacetoxyborohydride (4.20g, 0.0198mol) the reaction mixture was stirred overnight. Addition of 1N NaOH (100mL) was followed by extraction of EtOAc (3x100mL) and drying over sodium sulfate. The solution was concentrated and purified by column chromatography (DCM/MeOH/Et₃N 40/4/1) to give the desired compound (1.62g, 52%).

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.58(m, 2H), 2.20(s, 6H), 2.28(t, 2H), 2.58(m, 2H), 3.15(s, 1H), 4.00(s, 2H), 7.58(t, 1H), 7.78(m, 2H), 8.00(d, 1H)ppm

MS(MH⁺) 237.15, found 238.2

Step B

The nitro compound (1.62g, 0.0068mol) from Step A was dissolved in THF (50mL) and water (50mL). Di-tert-butyl dicarbonate (1.49g, 0.0068mol) and sodium carbonate (1.44g, 0.0136mol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. Addition of water (100mL) was followed by extraction with EtOAc (3x50mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, concentrated and purified by column chromatography (DCM/MeOH/NH₄OH 40/4/1) to give the desired compound (1.38g, 60%).

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.40(d, 9H), 1.68(m, 2H), 2.18(s, 6H), 2.23(t, 2H), 3.32(d, 2H), 4.78(s, 2H), 7.42(d, 1H), 7.26(t, 1H), 7.83(t, 1H), 8.15(d, 1H)

MS 337.20, found 338.1

Step C

The nitro compound from Step B was dissolved in MeOH (25mL) and stirred with a catalytic amount of 5%Pd/C under hydrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered through celite, the filtrate concentrated and purified by column chromatography (4% Et₃N/EtOAc) to give the desired compound (1.16g,

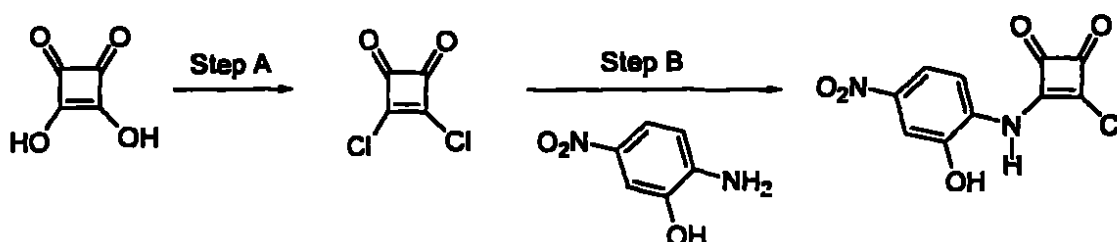
5 92%)

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.53(s, 9H), 1.62(m, 2H), 2.08(s, 6H), 2.20(t, 2H), 3.15(t, 2H), 4.33(s, 2H), 5.20(s, 2H), 6.58(t, 1H), 6.72(d, 1H), 7.03(m, 2H)ppm

MS(MH⁺) 307.23, found 308.1

10

Preparative Example 90



Step A

15

Squaric acid (1.14g, 10mmol) suspended in thionyl chloride (8mL) and N,N-dimethylformamide (0.050mL) was refluxed under argon for 2hr. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in diethyl ether and washed with ice water. The ether phase was dried with sodium sulfate and evaporated to give an oil. The oil was stored under vacuum for one hour.

20

Step B

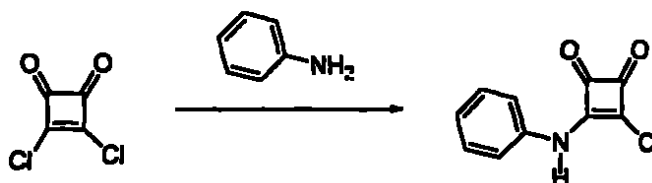
The dichloride from Step A was dissolved in 1,2-dichlorobenzene (5mL) and mixed with 2-amino-5-nitrophenol (1.54g, 10mmol). A precipitate formed after 10min. The solution was stirred for 2 more hours. The solid was collected by filtration and washed with 1,2-dichlorobenzene.

25

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.29(d, 1H), 7.87(m, 2H)ppm

MS- calculated 268.0, found 267.0 (M-1)⁺

30

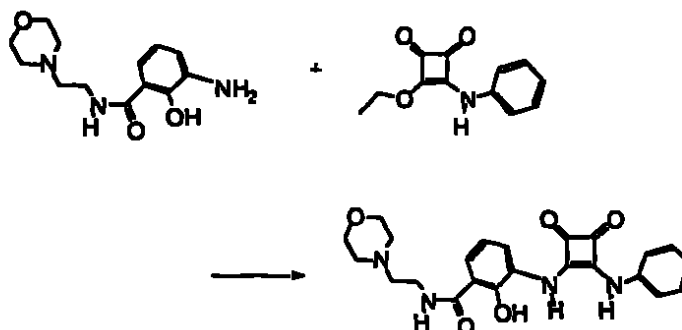
Preparative Example 91

- 5 The dichloride (1.13g, 7.5mmol) from Preparative Example 90, Step A was dissolved in tetrahydrofuran (5mL) and chilled to 0 °C. Aniline (0.697mL, 7.5mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5mL), chilled to 0 °C, and added dropwise to the dichloride solution over 10min. The mixture was warmed to ambient while stirring for one hour. The solvent was evaporated to give a solid. The solid was taken up in acetonitrile, filtered, and washed with more acetonitrile. A powder was recovered (0.91g, 59% yield).
- 10

Mass Spec: calculated 207.0, found 209.2 (M+2)⁺

EXAMPLE 1

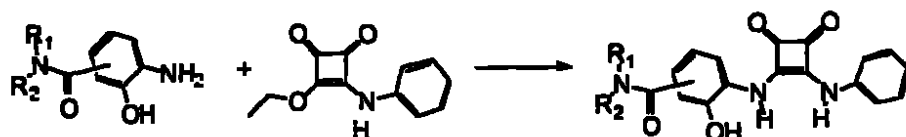
15



- 20 The product from Preparative Example 22 (93 mg), the ethoxysquarate compound from Preparative Example 30 (75 mg), triethylamine (0.12 mL) and absolute ethanol (5 mL) were heated at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by preparative plate chromatography (silica gel, 8% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with NH₄OH) to give the product (51 mg, 34%, MH⁺ = 437).

25

EXAMPLES 2-27



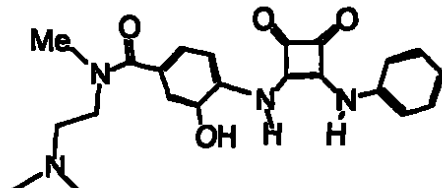
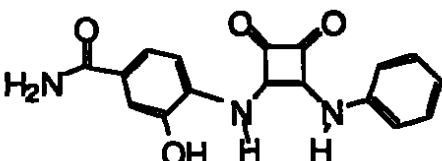
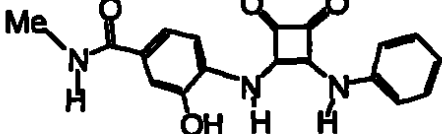
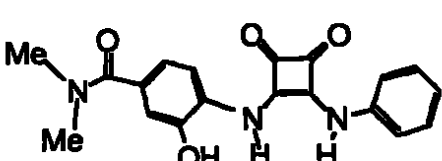
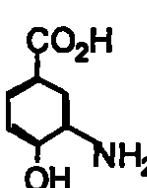
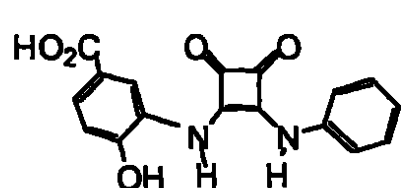
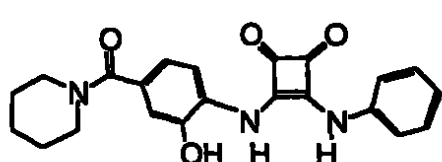
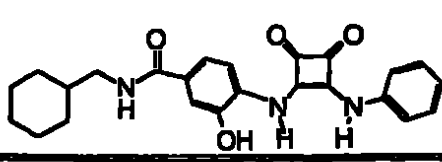
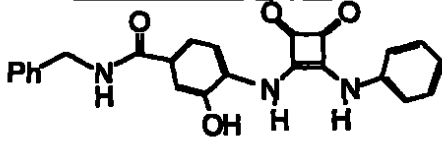
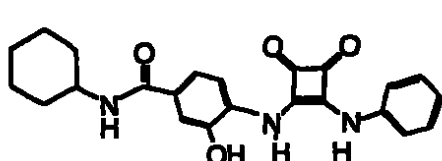
Following the procedure described for Example 1, the Products listed in Table VI below were prepared using the amine from the Preparative Example indicated (or the commercially available aniline illustrated) and the ethoxy squarate from

5 Preparative Example 30

Table VI

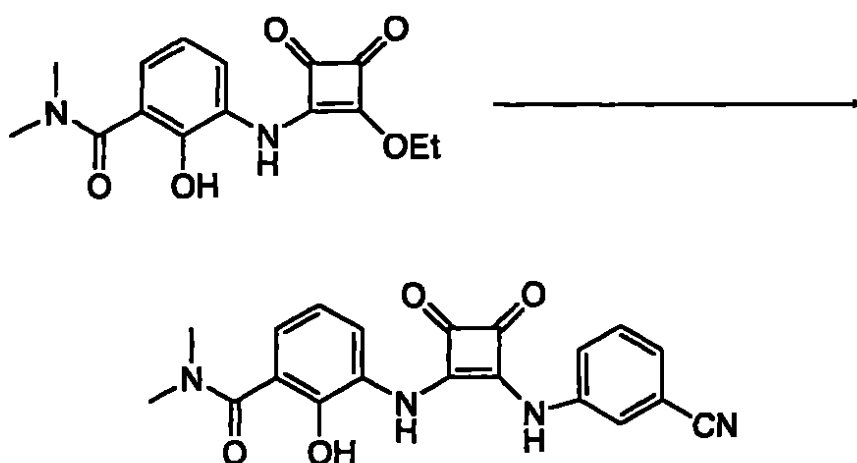
Example	Amine from Prep Ex	Product	1 Yield (%) 2 MH ⁺ 3 mp (°C)
2	3		1 39% 2 378 3 172 3
3	1		1 30% 2 408 3 180 8
4	4		1 23% 2 408 3 160 4
5	5		1 42% 2 422 3 172 3
6	6		1 51% 2 422 3 203 1
7	7		1 72% 2 396 3 180 6

Example	Amine from Prep Ex	Product	1 Yield (%) 2 MH ⁺ 3 mp (°C)
8	8		1 80% 2 424 3 180 2
9	9		1 78% 2 382 3 154 6
10	10		1 121% 2 382 3 218 6
11	11		1 74% 2 435 3 186 3
12	20		1 74% 2 409 3 163 6
13	21		1 57% 2 409 3 176 8
14	23		1 75% 2 451 3 164 4
15	25		1 17% 2 364 3 292 7
16			1 43% 2 339

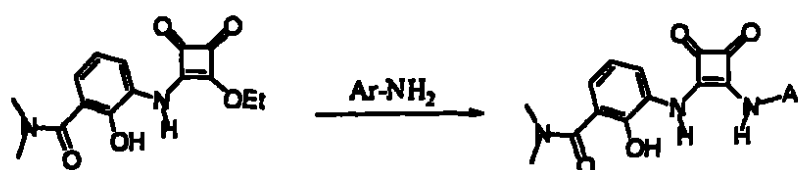
Example	Amine from Prep Ex	Product	1 Yield (%) 2 MH ⁺ 3 mp (°C)
17	24		1 14% 2 409 3 175.2
18	12		1 81% 2 324 3 290 - 300
19	13		1 83% 2 338 3 >300
20	14		1 82% 2 352 3 >300
21			1 56% 2 325 3 298.7
22	15		1 60% 2 392 3 270 - 280
23	2		1 47% 2 420 3 255-260
24	16		1 53% 2 414 3 275 - 280
25	17		1 62% 2 406 3 280 - 290
26	18		1 77%

H2

Example	Amine from Prep Ex	Product	1 Yield (%) 2 MH ⁺ 3 mp (°C)
			2 400 3 270-280
27			1 61% 2 295 3 265-267

EXAMPLE 28

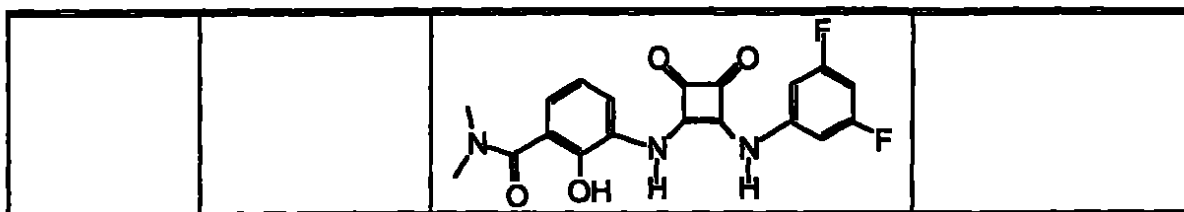
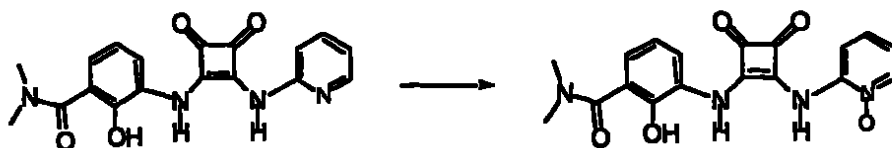
- 10 The compound from Preparative Example 31 (100 mg), 3-amino benzonitrile (78 mg), triethylamine (0.23 mL) and absolute ethanol (10 mL) were heated at 80°C overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with 1N NaOH (aq) and washed with dichloromethane. The aqueous phase was acidified (1M HCl), extracted with EtOAc, and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and
- 15 concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica gel, 5% MeOH/CH₂Cl₂ saturated with NH₄OH) to give the product (35 mg, 28%, MH⁺ = 377, mp = 135-140°C)

EXAMPLES 29-37

Following the procedure described for Example 28, using the aromatic amines shown below instead of 3-aminobenzonitrile, the Products listed in Table VII below were prepared. In some cases the product precipitated from the solution and could be isolated without further purification.

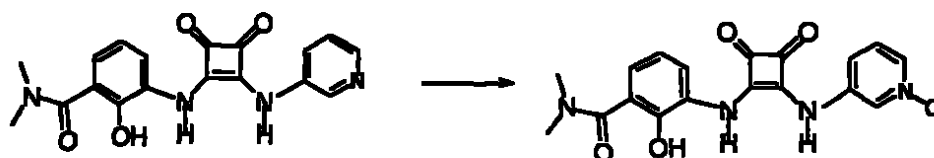
Table VII

Example	Aromatic Amine	Product	1 Yield (%) 2 MH ⁺ 3 mp (°C)
29			1 45 2 353 3 88-93
30			1 25 2 424 3 123-128
31			1 40 2 409 3 225-230
34			1 13 2 353 3 292.6
36			1 75 2 370 3 125-130
37			1 12 2 135-139 3 388

**EXAMPLES 38**

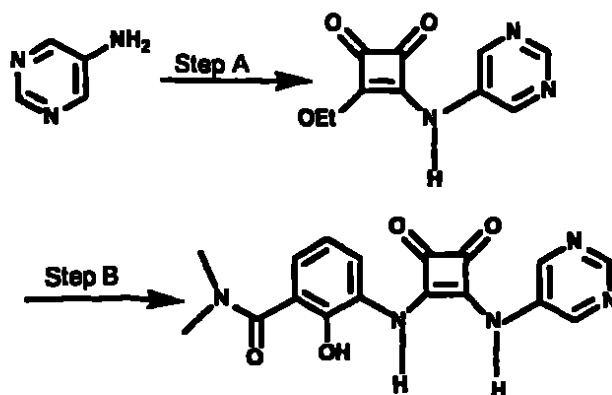
- 5 2-aminopyridine is oxidized according to the known procedure (*Farmaco* 1993, 48, 857-869) to obtain the resulting pyridyl N-oxide which is coupled with the compound from Preparative Example 31 according to the procedure described in Example 28 to give the desired compound

10

EXAMPLE 39

15

- 3-aminopyridine is oxidized according to the known procedure (*Chem Lett* 1998, 8, 829-830) to obtain the resulting pyridyl N-oxide which is coupled with the compound from Preparative Example 31 according to the procedure described in Example 28 to give the desired compound

EXAMPLE 40

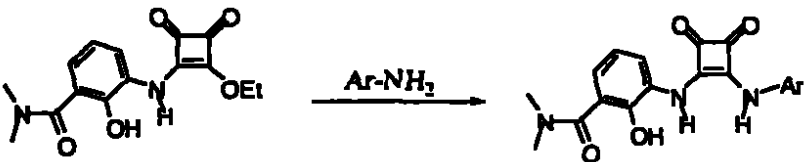
Step A

Following the procedure outlined in Preparative Example 30 using the commercially available 3-aminopyrazine instead of aniline, the ethoxy intermediate is obtained

Step B

The ethoxy intermediate from Step A above is condensed with the compound from Preparative Example 19 according to the procedure used in Preparative Example 1 to obtain the title compound

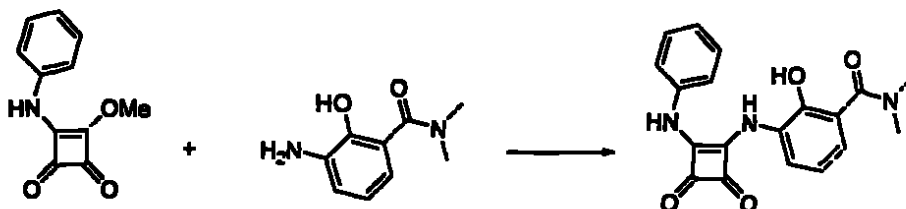
EXAMPLES 41-43



Following the procedure described in Example 40, using the aromatic amines shown below instead of 3-aminopyrazine the Products listed in Table VIII below can be obtained

Table VIII

Example	Aromatic Amine	Product
41		
42		
43		

Example 44

The N,N-dimethylamide from Preparative Example 33 (0.74g, 4.1 mmol) and the methyl squarate derivative from Preparative Example 66 (0.84g, 4.1 mmol) were combined in methanol and heated to reflux. The mixture was stirred for 96 hours. After this time, LCMS showed the desired product was present. The reaction was concentrated and product was isolated by HPLC purification (102.6mg, 7.31%).

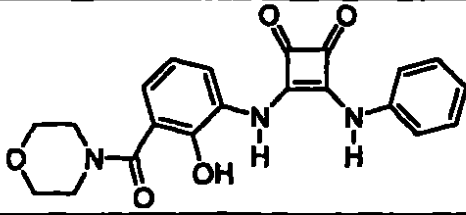
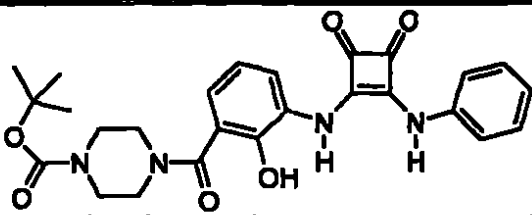
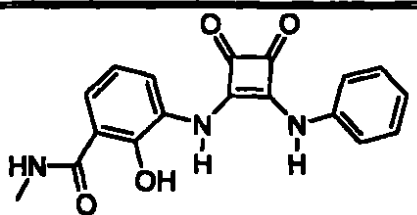
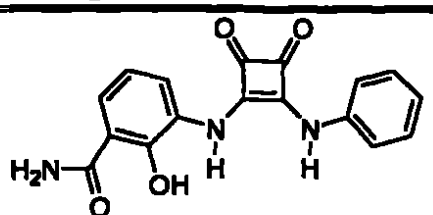
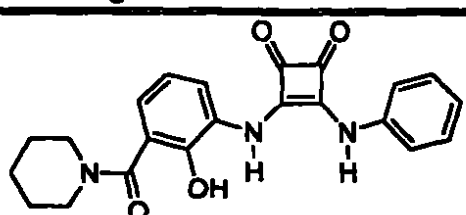
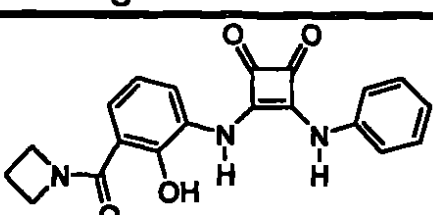
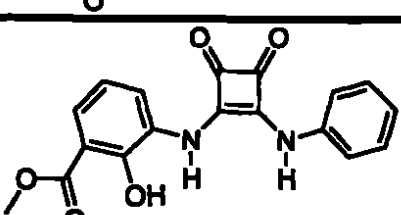
^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 2.95 (s, 6H), 6.94 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H).

LCMS calculated 351.12, found 352.0 ($\text{M}+1$) $^+$

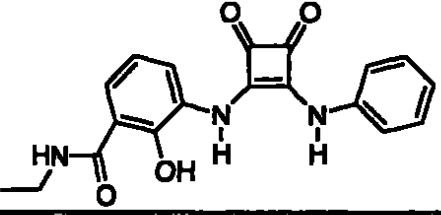
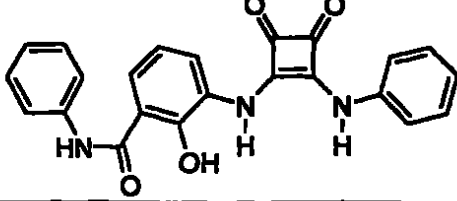
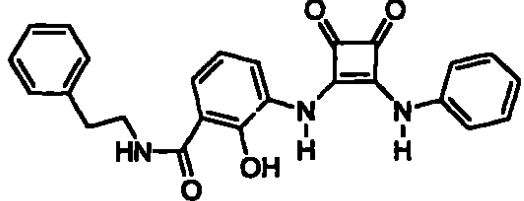
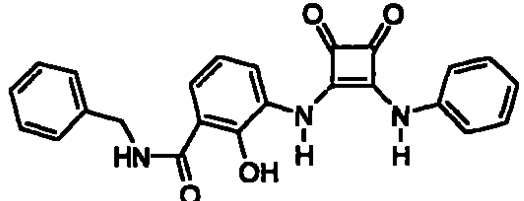
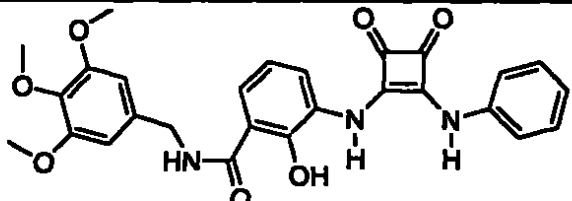
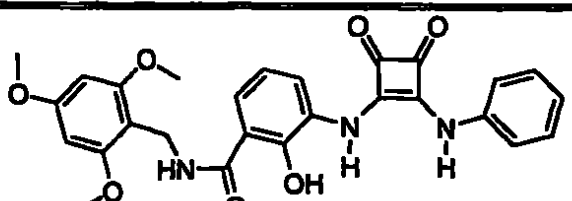
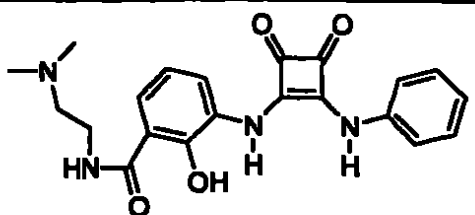
Examples 45- 82

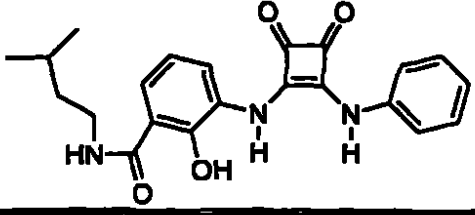
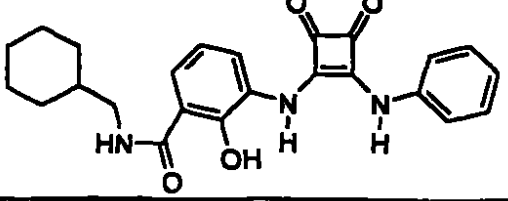
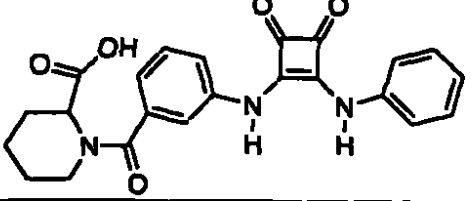
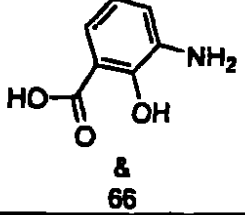
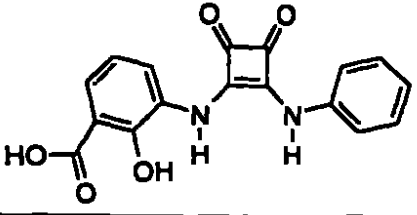
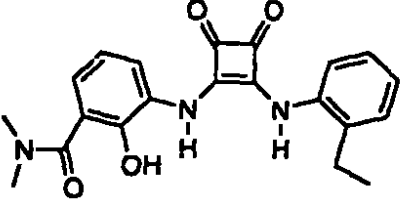
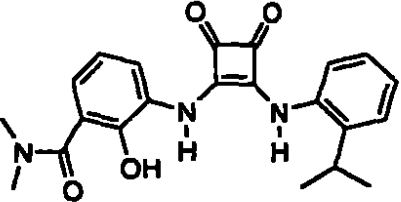
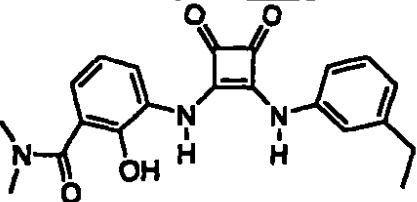
Following the procedure described for Example 44, the Products listed in Table IX below were prepared using the aniline from the Preparative Example indicated (or the commercially available aniline illustrated) and the alkoxy squarate from the preparative example indicated. The reaction was complete in 16-96 hrs depending on the aniline as determined by TLC.

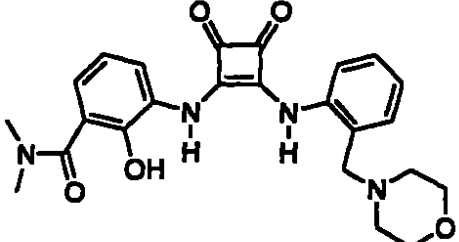
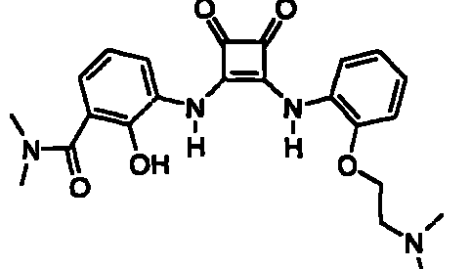
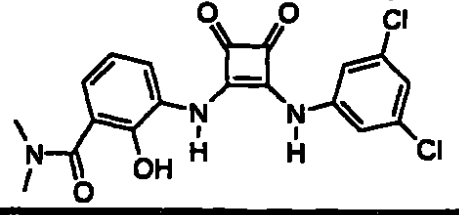
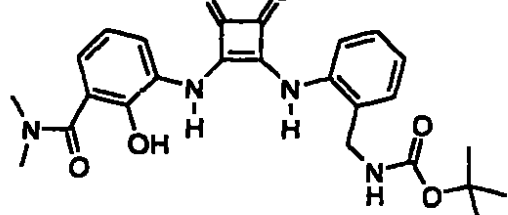
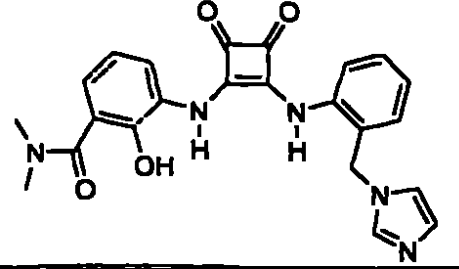
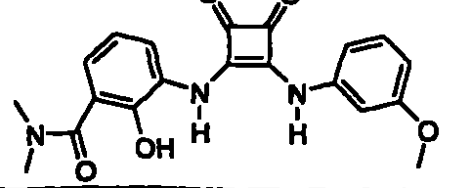
Table IX

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1) ⁺
45	47 & 66		1 32% 2 394 0
46	45 & 66		1 45% 2 429 6
47	41 & 66		1 42% 2 338 0
48	52 & 66		1 78 2 324 0
49	44 & 66		1 76% 2 392 1
50	32 & 66		1 10% 2 364 1
51	53 & 66		1 37% 2 339 1

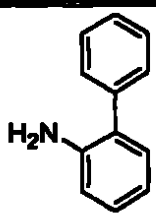
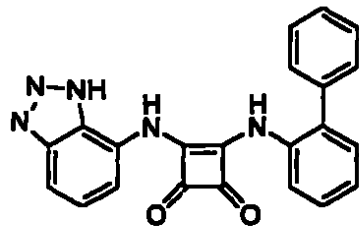
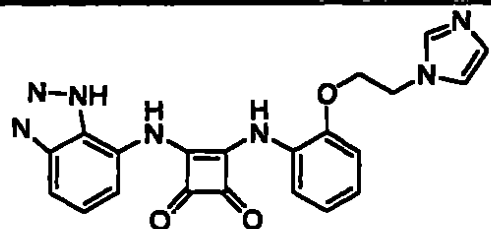
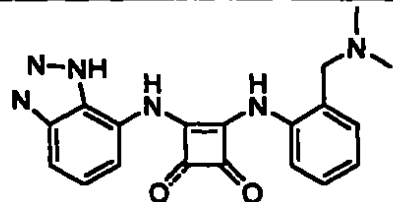
45

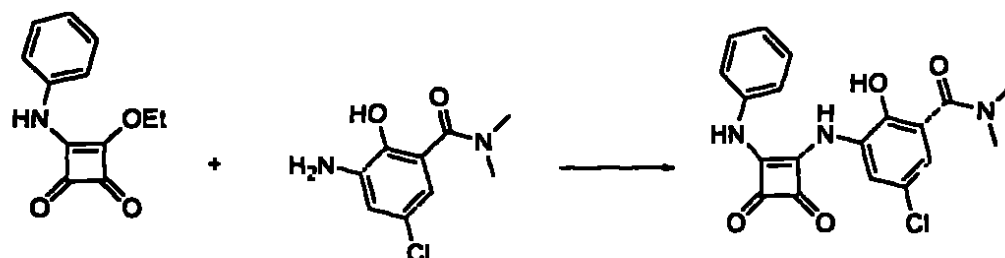
Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
52	43 & 66		1 0.33% 2 352.1
53	37 & 66		1 5.7% 2 400.0
54	40 & 66		1 11% 2 428.0
55	34 & 66		1 12% 2 414.1
56	35 & 66		1 5.1% 2 504.0
57	38 & 66		1 6.7% 2 503.8
58	42 & 66		1 3.6% 2 395.1

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
59	39 & 66		1 94% 2 394.1
60	38 & 66		1 0.40% 2 420.1
61	48 & 68		1 10% 2 420.0
62	 & 66		1 24% 2 295.0
63	33 & 78		1 53% 2 380.1
64	33 & 79		1 16% 2 394.0
65	33 & 80		1 43% 2 380.1

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
66	33 & 81		1 44% 2 451 1
67	33 & 82		1 42% 2 439 1
68	33 & 74		1 45% 2 420 0
69	33 & 76		1 32% 2 481 0
70	33 & 83		1 20% 2 432 0
71	33 & 77		1 30% 2 382 0

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1) ⁺
72	33 & 72		1 15% 2 409 0
73	33 & 73		1 57% 2 359 0
74	33 & 71		1 25% 2 396 0
75	 & 70		1 39% 2 306 0
76	 & 70		1 34% 2 350 1
77	58 & 70		1 75% 2 393 1
78	63 & 70		1 26% 2 350 1
79	 & 70		1 26% 2 336 1

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
80	 & 70		1 23% 2 382 1
81	61 & 70		1 60% 2 416 1
82	59 & 70		1 59% 2 363 1

Example 83

- 5 The aniline 314 from Preparative Example 46 (52mg 0.25mmol) and the ethoxy squarate derivative from Preparative Example 67 (50mg 0.25mmol) were combined in ethanol (2mL) with diisopropylethylamine (0.10mL) and heated to reflux for 16 hours. The reaction was concentrated and the product was isolated by HPLC purification (7.2mg, 7.4%).
- 10 ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 3.04 (s, 6H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)ppm
LCMS calculated 385.1 found 386.0 (M+1)⁺

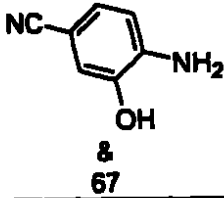
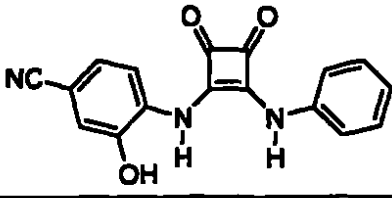
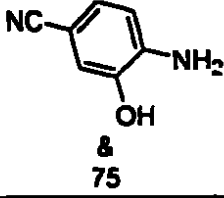
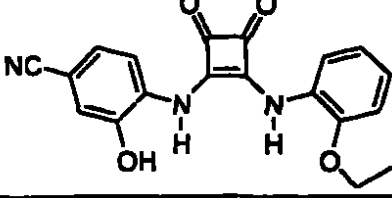
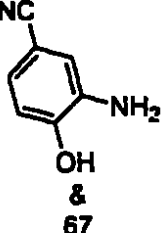
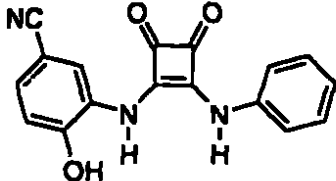
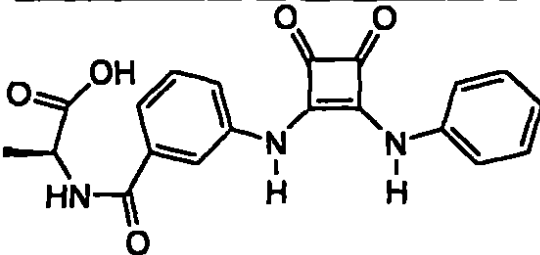
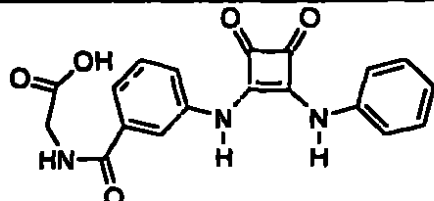
Examples 84-93

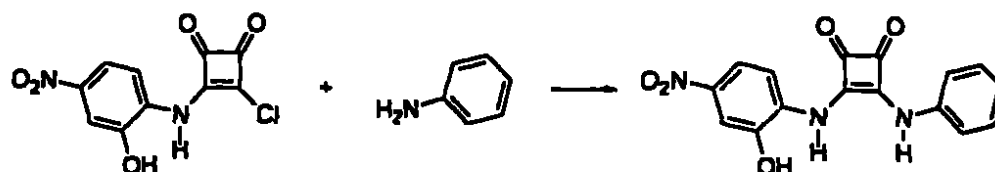
Following the procedure described for Example 83, the Products listed in Table X below were prepared using the amine from the Preparative Example indicated (or the commercially available aniline illustrated) and the ethoxy squarate from the preparative example indicated

Table X

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
84	33 & 68		1 22% 2 409 0
85	33 & 69		1 14% 2 445 0
86	34 & 75		1 24% 2 458 0
87	49 & 67		1 33% 2 406 0
88	 & 67		1 55% 2 323 0

476

Example	Aniline and Squarate from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
89	 & 67		1 21% 2 306 1
90	 & 75		1 52% 2 350 1
91	 & 67		1 26% 2 306 0
92	50 & 67		1 30% 2 380 0
93	51 & 67		1 38% 2 366 0

EXAMPLE 94

5

The compound from Preparative Example 90 (50mg, 0.19mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (2mL). Aniline (0.017mL, 0.19mmol) was added, and the mixture was stirred for 2hr. The solvent was evaporated, and the residue was taken up in

acetonitrile The desired product (30mg, 49% yield), an insoluble powder was recovered by filtration

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.18(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.54(m, 1H),
5 7.83 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)ppm

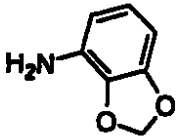
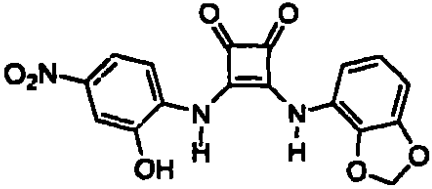
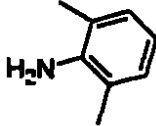
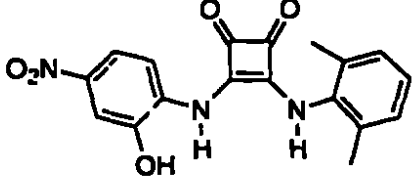
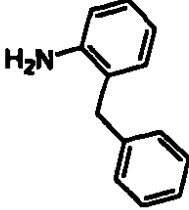
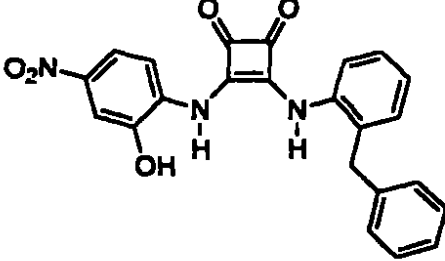
Mass Spec calculated 325.0, found 326.1 ($M+1$)⁺

Examples 95-105

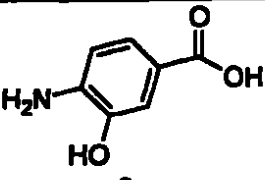
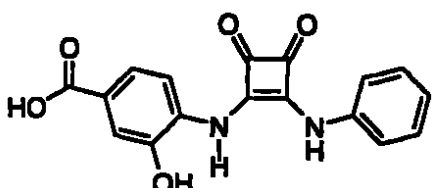
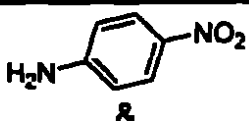
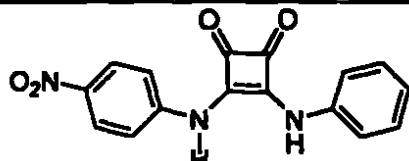
10 Following the procedure described for Example 94, the Products listed in Table XI below were prepared using the aniline from the Preparative Example indicated (or the commercially available aniline illustrated) and the chloride from the preparative example indicated

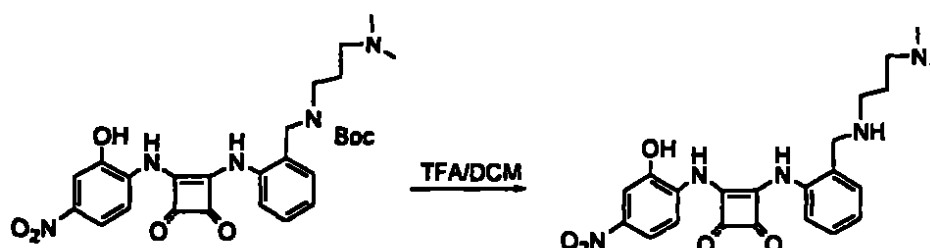
15

Table XI

Example	Aniline and Chloride from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 ($M+1$) ⁺
95	 & 90		1 27% 2 370.1
96	 & 90		1 21% 2 354.1
97	 & 90		1 20% 2 416.0

Example	Aniline and Chloride from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1) ⁺
98	65 & 90		1 50% 2 367 1
99	 & 90		1 21% 2 354 1
100	 & 90		1 68% 2 370 1
101	89 & 90		1 31% 2 540 0
102	42 & 90		1 40% 2 366 1
104	 & 91		1 22% 2 324 9

Example	Aniline and Chloride from Prep Exs	Product	1 Yield (%) 2 (M+1) ⁺
105	 & 91		 1 10% 2 325 0
106	 & 91		 1 21% 2 310 2

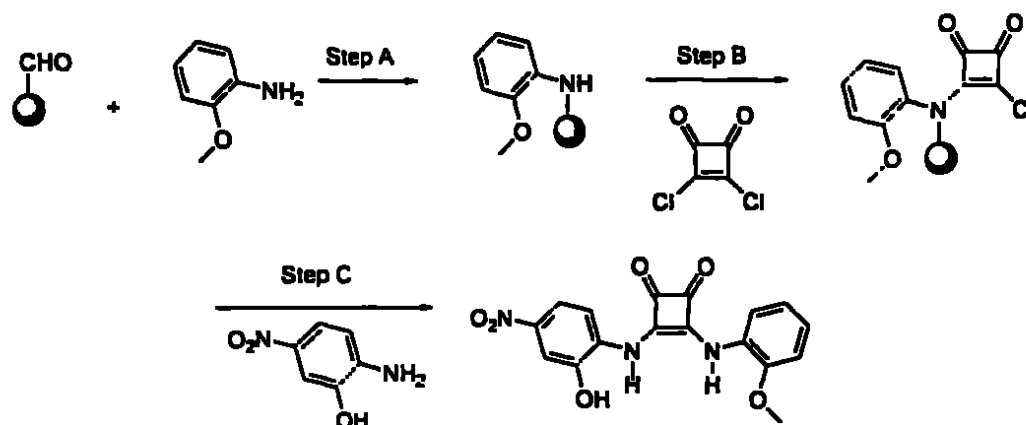
EXAMPLE 107

5

The Boc-protected compound of Example 101 (14.5 mg, 0.027 mol) was stirred in TFA/DCM (5 mL/5 mL) for 2 h. Simple concentration gave the product (11.2 mg, 95%).

10 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 2.08 (t, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.18 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.18 (1H), 9.80 (m, 1H), 10.43 (s, 1H), 11.62 (s, 1H) ppm

LCMS(MH⁺) 439.19, found 439.8

EXAMPLE 108

5

General Procedure for Resin Preparation**Resin Double-Loading**

10

Argogel (NH₂) resin (10g 160u, 0.4mmol/g) was suspended in dichloromethane (100mL) in a large peptide vessel. Bis-(Fmoc)-lysine (7.09g 12mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.62g 12mmol) were dissolved in dichloromethane (100mL) with N,N-dimethylformamide (12mL) and added to the vessel. The vessel was shaken for 10min. 1,3-Diisopropylcarbodiimide (3.76mL 24mmol) was added to the vessel with frequent venting during the first 15min of shaking. The mixture was shaken for 16hr. The resin was filtered and washed three times each with dichloromethane, methanol and dichloromethane. The resin was dried under vacuum.

20

Acid-Cleavable Linker Attachment

The double-loaded resin (0.9g) was placed in a small peptide vessel with a solution of 20% piperidine in DMF. The mixture was shaken for 2hr then filtered. The resin was filtered and washed three times each with N,N-dimethylformamide, methanol, and dichloromethane. The resin was suspended in a solution of 4-(4'-formyl-3-methoxy)-phenoxybutyric acid (0.463g, 2mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.262g 2mmol) in dichloromethane (10mL). The mixture was shaken for 10min, then 1,3-diisopropylcarbodiimide was added with frequent venting during the first 15min. The mixture was shaken for 16hr. The resin was filtered and washed

30

three times each with dichloromethane methanol and dichloromethane The resin was dried under vacuum

Step A

5

The prepared resin (1g) was suspended with sodium triacetoxyborohydride (1.1g, 5mmol) and dichloroethane (10mL) in a small peptide vessel o-Anisidine (0.564mL, 5mmol) was added and the mixture was shaken for 16hr The resin was filtered and washed successively two times each with methanol, dichloromethane, methanol and dichloromethane

10

Step B

Squaryl chloride (0.690g 4.6mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10mL) and added to resin from Step A The mixture was shaken overnight then washed successively two times each with dichloromethane acetonitrile and dichloromethane

15

Step C

Resin from Step B (0.25g) was suspended with 2-amino-5-nitrophenol (0.308g 2mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.35mL 2mmol) in tetrahydrofuran (4mL) The mixture was shaken for 16hr The resin was filtered and washed three times each with dichloromethane methanol and dichloromethane For cleavage the resin was suspended in 90% trifluoroacetic acid / dichloromethane with stirring for 6hr The resin was filtered washed with acetonitrile and discarded The filtrate and washes were concentrated to give the desired pure product (11.6mg 26%yield)

20

25

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.01 (s, 3H), 7.08(m, 1H), 7.22(m 2H), 7.62(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H) 10.33 (s, 1H), 10.42 (s, 1H) 11.38 (s, 1H)ppm

30

Mass Spec calculated 355.1, found 356.0 (M+1) $^+$

Preparative Examples 109-120

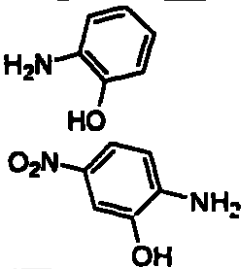
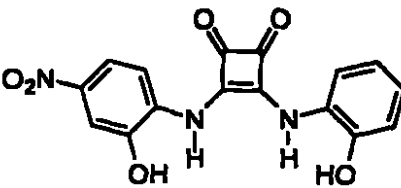
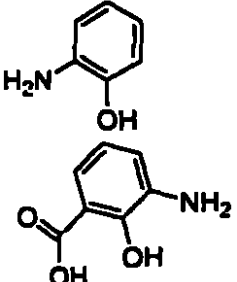
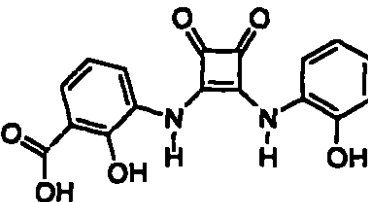
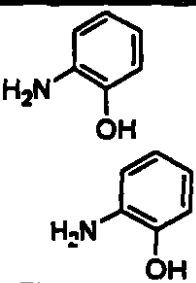
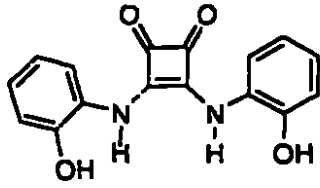
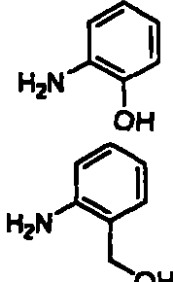
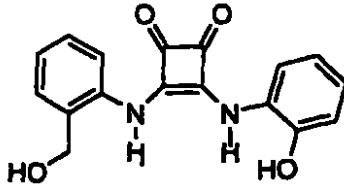
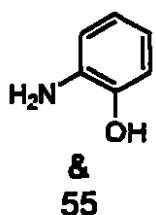
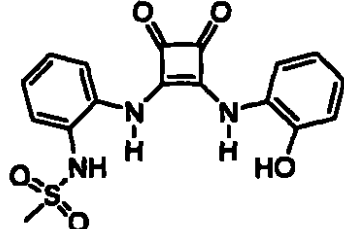
Following the procedure described for Example 108, the Products listed in Table XII below were prepared using the commercially available Step A aniline or

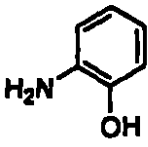
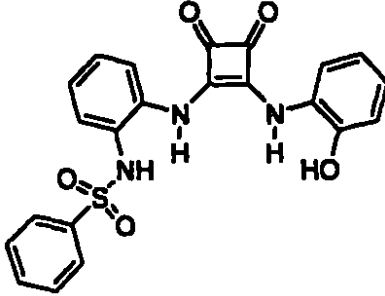
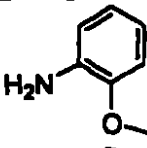
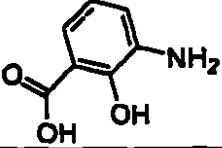
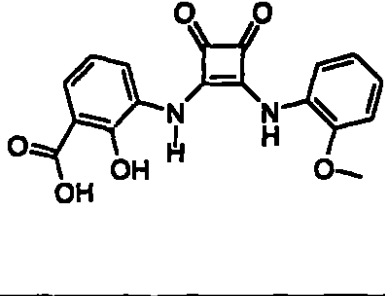
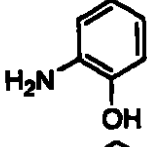
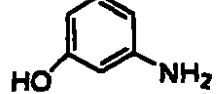
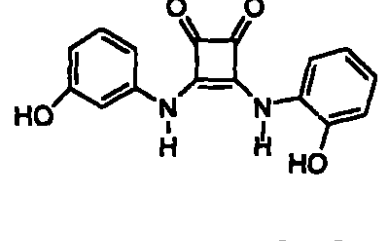
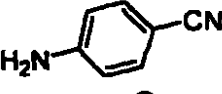
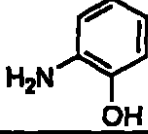
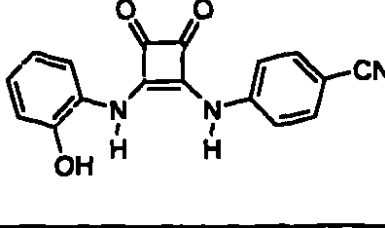
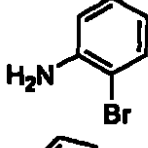
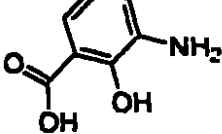
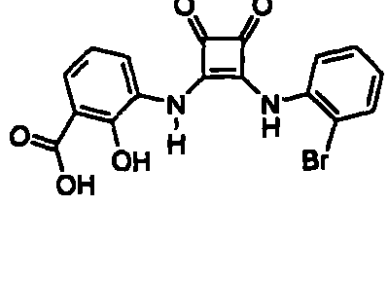
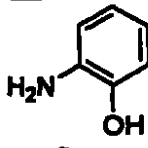
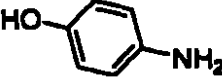
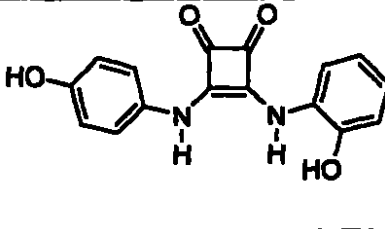
35

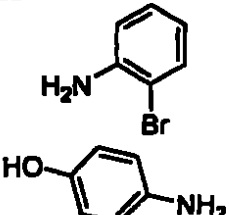
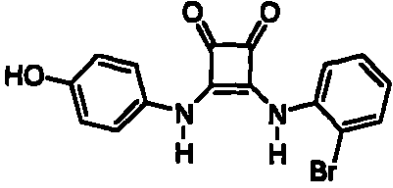
amine illustrated and the Step C aniline from the Preparative Example indicated (or the commercially available aniline illustrated) (Yields for small scale preparations <50mg resin, were not accurate and are indicated in the table as "NA")

Table XII

5

Example	Step A aniline or amine / Step C aniline	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
109			1 32% 2 342 0
110			1 NA 2 340 9
111			1 NA 2 297 0
112			1 NA 2 310 9
113			1 NA 2 373 9

Example	Step A aniline or amine / Step C aniline	Product	1 Yield (%) 2 (M+1)
114	 & 84		1 NA 2 435 9
115	 		1 NA 2 354 9
116	 		1 NA 2 297 1
117	 		1 NA 2 306 1
118	 		1 NA 2 402 8
119	 		1 NA 2 297 1

Example	Step A aniline or amine / Step C aniline	Product	1 Yield (%) 2 (M+1) ⁺
120			1 NA 2 361 0

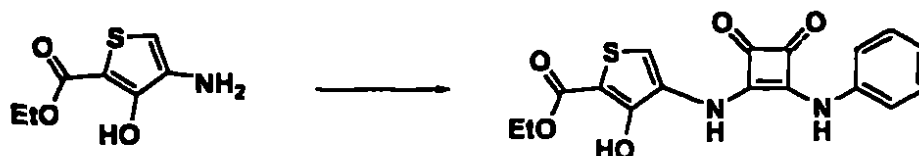
Example 123



5 The compound from Preparative Example 26 is reacted with the compound from Preparative Example 30 according to the procedure described in Example 1 to obtain the product shown

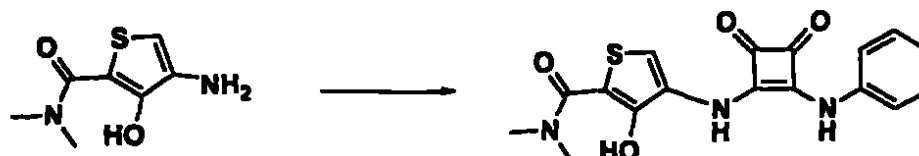
Example 124

10



15 The compound from Preparative Example 27 is reacted with the compound from Preparative Example 30 according to the procedure described in Example 1 to obtain the product shown

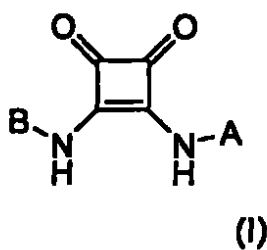
Example 125



20 The compound from Preparative Example 28 Step B or Preparative Example 29 Step E is reacted with the compound from Preparative Example 30 according to the procedure described in Example 1 to obtain the product shown

WHAT IS CLAIMED

1 A compound of the formula



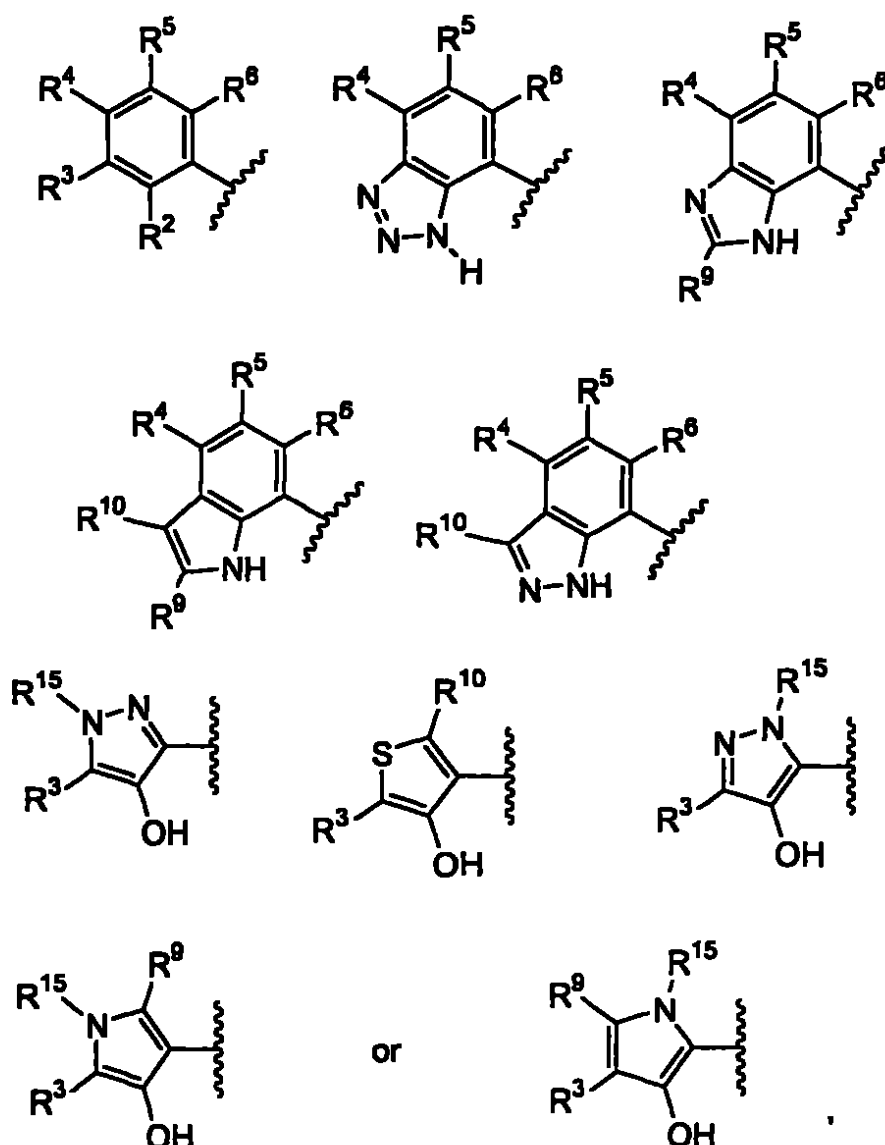
5

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug,

wherein

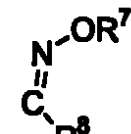
10 A is an unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl group,

B is



R² is hydrogen, OH, C(O)OH, SH, SO₂NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷, NHSO₂NR⁷R⁸, NHSO₂R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(O)N R⁷OR⁸, OR¹³ or an unsubstituted or substituted
 5 heterocyclic acidic functional group.

R³ and **R⁴** are the same or different and are independently hydrogen, halogen, alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO_(n)NR⁷R⁸, SO_(n)R⁷,

C(O)NR⁷OR⁸, , cyano, unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl,

10 **R⁵** and **R⁶** are the same or different and are independently hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO_(n)NR⁷R⁸,

$C(O)NR^7OR^8$, cyano, or an unsubstituted or substituted aryl or an unsubstituted or substituted heteroaryl group,

R^7 and R^8 are the same or different and are independently hydrogen, unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted aryl, unsubstituted or substituted alkylaryl, unsubstituted or substituted arylalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, carboxyalkyl, aminoalkyl, unsubstituted or substituted heteroaryl, unsubstituted or substituted heteroarylalkyl or unsubstituted or substituted heteroalkylaryl, or

R^7 , R^8 and N in said NR^7R^8 and NR^7OR^8 can jointly form a 3 to 7 membered ring, said ring may further contain 1 to 3 additional heteroatoms on said ring as ring atoms, and said ring may be unsubstituted or substituted with one or more moieties which are the same or different, each moiety being independently selected from hydroxy, cyano, carboxyl, hydroxyalkyl, alkoxy, COR^7R^8 or aminoalkyl,

R^9 and R^{10} are the same or different and are independently hydrogen, halogen, CF_3 , OCF_3 , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, OH, $C(O)OR^7$, SH, $SO_{(t)}NR^7R^8$, SO_2R^7 , $NHC(O)R^7$, $NHSO_2NR^7R^8$, $NHSO_2R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7OR^8$, OR^{13} or an unsubstituted or substituted heterocyclic acidic functional group,

R^{13} is COR^7 ,

R^{15} is hydrogen, OR^{13} , or an unsubstituted or substituted aryl group, an unsubstituted or substituted heteroaryl group, an unsubstituted or substituted arylalkyl group, an unsubstituted or substituted cycloalkyl group or an unsubstituted or substituted alkyl group, and

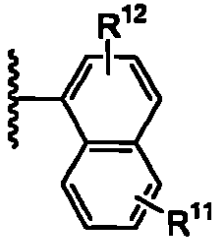
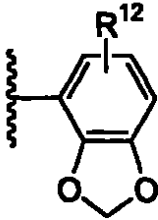
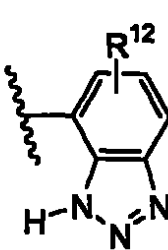
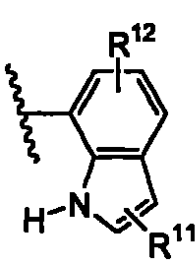
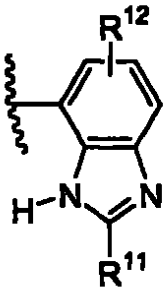
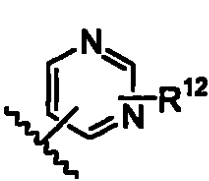
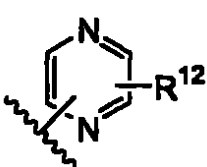
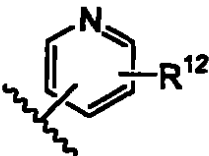
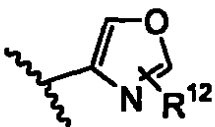
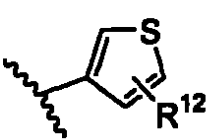
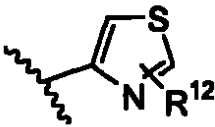
t is 1 or 2

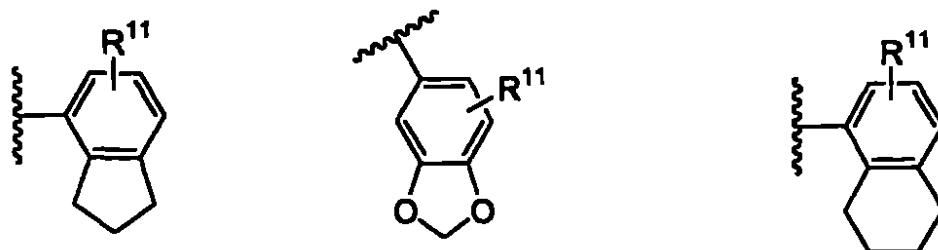
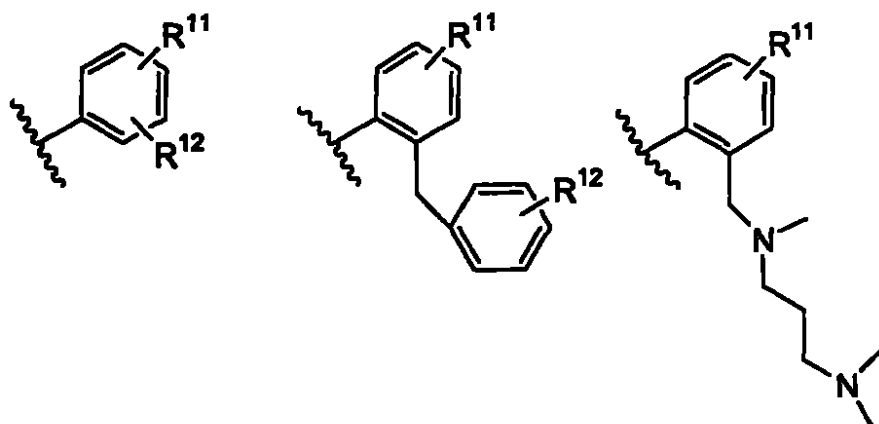
2 The compound according to Claim 1
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug,

wherein

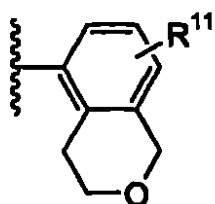
A is

SH





or



and

R^{11} and R^{12} are the same or different and are independently H, OH, halogen, cyano, CF_3 , CF_3O , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OR^7 , $SO_{(n)}NR^7R^8$, $NR^7SO_{(n)}R^8$, COR^7 , and substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted aryloxy, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, substituted or unsubstituted hydroxyalkyl, substituted or unsubstituted alkoxy, alkylaminoCOOalkyl aminoalkoxy, alkoxyaminoalkyl or substituted or unsubstituted aminoalkyl

10

3 The compound according to Claim 1

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug,

wherein

15

R^2 is hydrogen, OH, $NHC(O)R^7$ or $NHSO_2R^7$

R^3 is $SO_2NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, SO_2R^7 , NO_2 or cyano

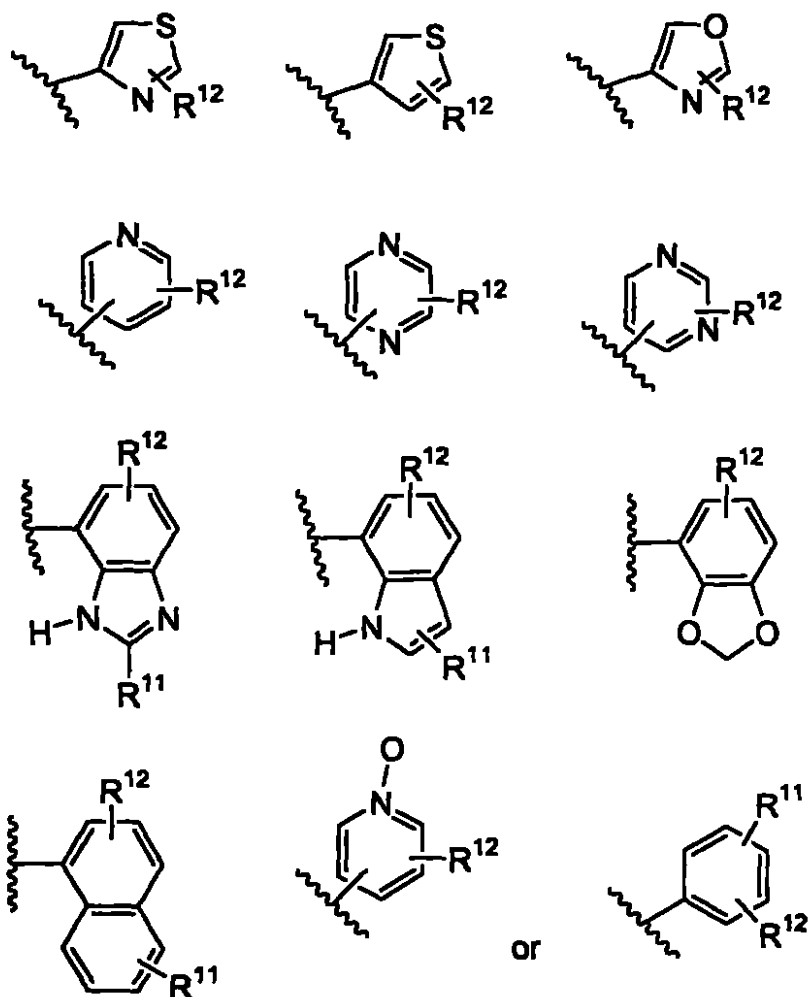
R^4 is hydrogen, NO_2 , CF_3 or cyano,

R^5 is hydrogen, halogen, NO_2 , cyano or CF_3 , and

R^6 is hydrogen or CF_3

- 4 The compound according to Claim 2
5 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,
wherein

A is



10

- 5 The compound according to Claim 2
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
15 said compound or of said prodrug,
wherein

R^2 is hydrogen, OH, $\text{NHC(O)}R^7$ or NHSO_2R^7 ,
 R^3 is $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$, C(O)NR^7R^8 , SO_2R^7 , NO_2 or cyano,
 R^4 is hydrogen, NO_2 , CF_3 or cyano,
 R^5 is hydrogen, halogen, cyano, NO_2 or CF_3 , and
5 R^6 is hydrogen or CF_3

6 The compound according to Claim 4
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,

10 wherein

R^2 is hydrogen OH, $\text{NHC(O)}R^7$ or NHSO_2R^7 ,
 R^3 is $\text{SO}_2\text{NR}^7R^8$, C(O)NR^7R^8 , SO_2R^7 , NO_2 or cyano,
 R^4 is hydrogen, NO_2 , CF_3 or cyano,
 R^5 is hydrogen, halogen or CF_3 , and
15 R^6 is hydrogen or CF_3

7 The compound according to Claim 3
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug

20 wherein

R^2 is OH or NHSO_2R^7
 R^3 is C(O)NR^7R^8 , NO_2 or cyano,
 R^4 is hydrogen, NO_2 or cyano,
 R^5 is hydrogen Cl or CF_3 , and
25 R^6 is hydrogen or CF_3

8 The compound according to Claim 7
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,

30 wherein

R^2 is OH,
 R^3 is C(O)NR^7R^8 ,
 R^4 is hydrogen,

R^5 is hydrogen, Cl or CF_3 , and
 R^6 is hydrogen

9 The compound according to Claim 5
5 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,
wherein

R^2 is OH or $NHSO_2R^7$,
 R^3 is $C(O)NR^7R^8$, NO_2 or cyano,
10 R^4 is hydrogen, NO_2 or cyano,
 R^5 is hydrogen, Cl or CF_3 , and
 R^6 is hydrogen or CF_3

10 The compound according to Claim 6
15 a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,
wherein

R^2 is OH or $NHSO_2R^7$,
20 R^3 is $C(O)NR^7R^8$, NO_2 or cyano,
 R^4 is hydrogen, NO_2 or cyano
 R^5 is hydrogen, Cl or CF_3 , and
 R^6 is hydrogen or CF_3

25 11 The compound according to Claim 9
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
said compound or of said prodrug,
wherein

30 R^2 is OH,
 R^3 is $C(O)NR^7R^8$,
 R^4 is hydrogen,
 R^5 is hydrogen, Cl or CF_3 , and

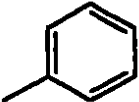
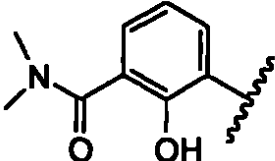
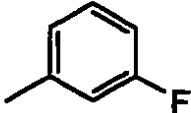
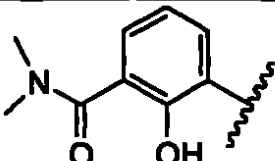
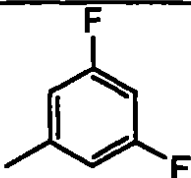
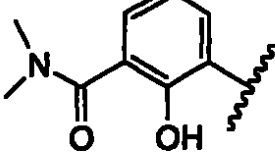
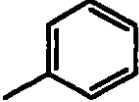
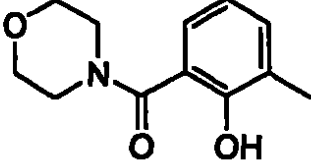
57

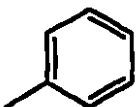
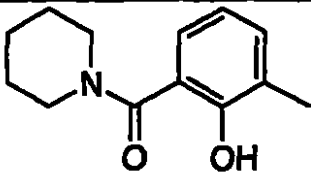
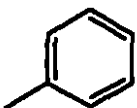
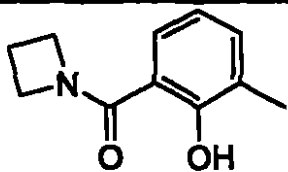
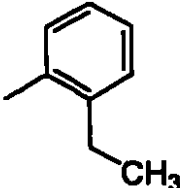
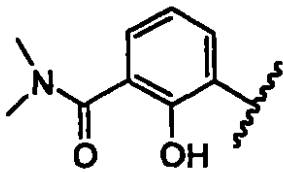
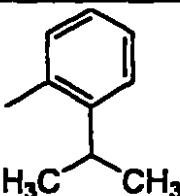
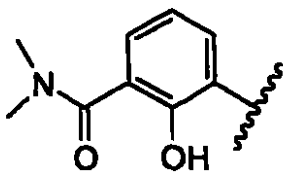
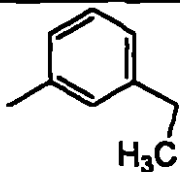
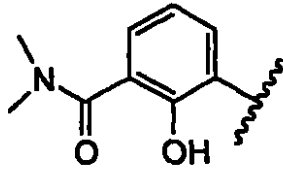
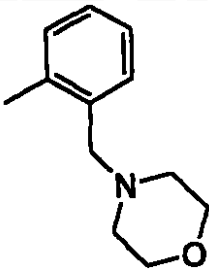
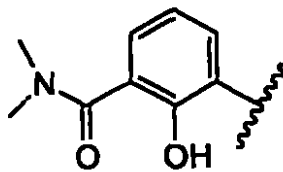
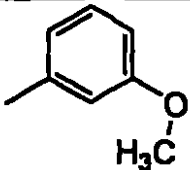
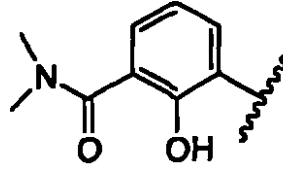
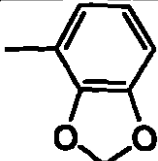
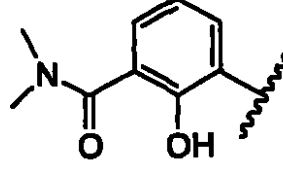
R⁶ is hydrogen

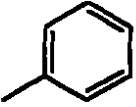
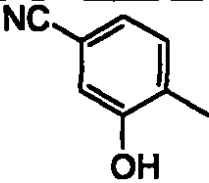
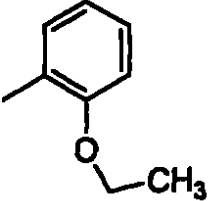
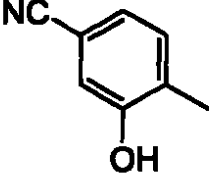
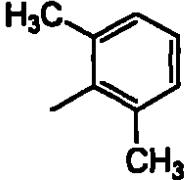
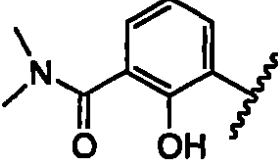
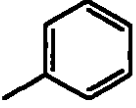
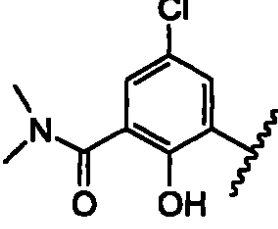
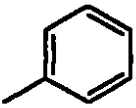
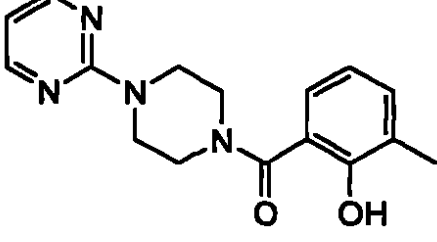
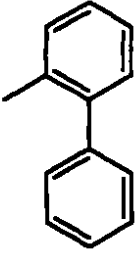
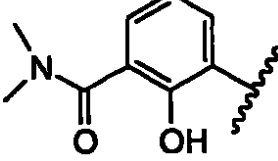
12 The compound according to Claim 10
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
5 said compound or of said prodrug,
wherein

R² is OH,
R³ is C(O)NR⁷R⁸,
R⁴ is hydrogen,
10 R⁵ is hydrogen, Cl or CF₃, and
R⁶ is hydrogen

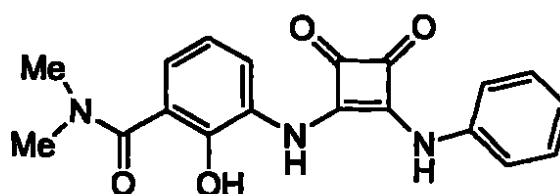
13 A compound according to Claim 1
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of
15 said compound or of said prodrug,
wherein A and B are as shown in the following table

<u>Ex</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
20		
36		
37		
45		

Ex	A	B
49		
50		
63		
64		
65		
66		
71		
74		

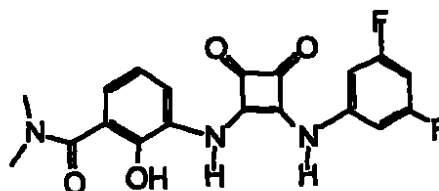
Ex	A	B
89		
90		
96		
		
		
		

14 The compound according to Claim 13 of the formula



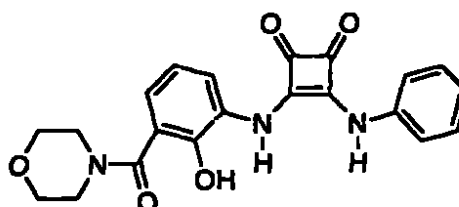
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

15 The compound according to Claim 13 of the formula



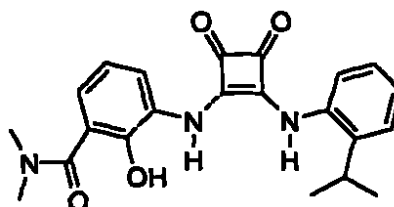
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

16 The compound according to Claim 13 of the formula



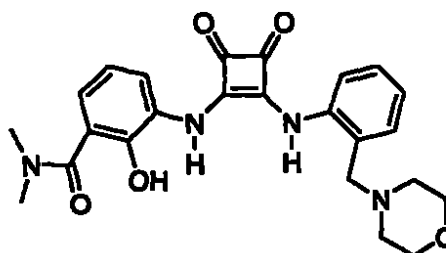
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

17 The compound according to Claim 13 of the formula



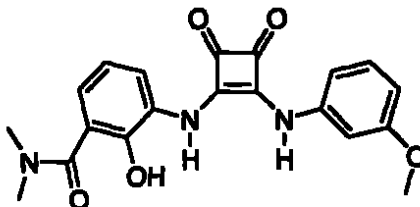
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

18 The compound according to Claim 13 of the formula



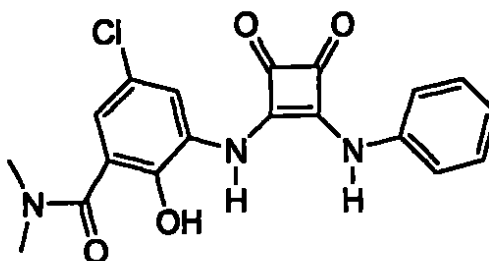
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

19 The compound according to Claim 13 of the formula



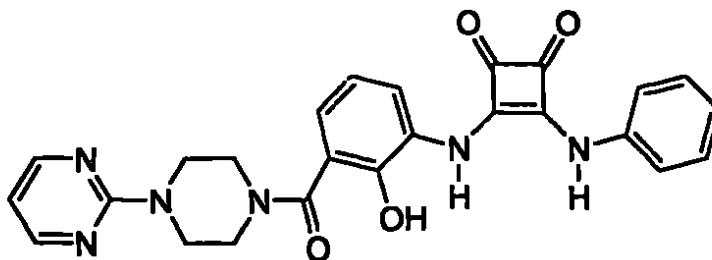
a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

20 The compound according to Claim 13 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

21 The compound according to Claim 13 of the formula



a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

22 A pharmaceutical composition comprising the compound of Claim 1, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier therefor

23 A method of treating a chemokine-mediated disease wherein the chemokine binds to a CXCR2 and/or CXCR1 receptor in a mammal, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

24 A method of treating a chemokine-mediated disease wherein the chemokine binds to a CXC receptor in a mammal, which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt solvate or isomer of said compound or of said prodrug

25 The method of Claim 23 wherein the chemokine mediated disease is selected from the group consisting of psoriasis, atopic dermatitis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory disease, arthritis, inflammatory bowel disease Crohn's disease, ulcerative colitis, septic shock, endotoxic shock, gram negative sepsis, toxic shock syndrome, stroke, cardiac and renal reperfusion injury, glomerulonephritis or thrombosis Alzheimer's disease, graft vs host reaction, allograft rejections, malaria, acute respiratory distress syndrome, delayed type hypersensitivity reaction, atherosclerosis and cerebral and cardiac ischemia

26 A method of treating cancer, which comprises administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt solvate or isomer of said compound or of said prodrug

27 The method of Claim 26 which further comprises administering to the patient at least one anti-cancer agent and/or radiation therapy

28 The method of Claim 27, wherein the anti-cancer agent is selected from the group consisting of alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones, anti-hormones, anti-angiogenic agents, steroids and synthetics

29 A method of inhibiting angiogenesis which comprises administering to a patient in need thereof an anti-angiogenic amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

5

30 The method of Claim 29 which further comprises administering to the patient at least one known anti-angiogenic agent

31 The method of Claim 30 wherein the known anti-angiogenic agent is selected from the group consisting of Marimastat, AG3340, Col-3, Neovastat, BMS-275291, Thalidomide, Squalamine, Endostatin SU-5416, SU-6668, Interferon-alpha Anti-VEGF antibody, EMD121974, CAI, Interleukin-12 IM862, Platelet Factor-4, Vitaxin, Angiostatin, Suramin TNP-470 PTK-787, ZD-6474, ZD-101, Bay 129566, CGS27023A VEGF receptor kinase inhibitors, taxotere and Taxol

15

32 A method of treating a disease selected from the group consisting of gingivitis, respiratory viruses, herpes viruses, hepatitis viruses HIV, kaposi's sarcoma associated virus and atherosclerosis which comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer of said compound or of said prodrug

20

33 The method of Claim 23 wherein the chemokine mediated disease is an angiogenic ocular disease

25

34 The method of Claim 33 wherein the angiogenic ocular disease is selected from the group consisting of ocular inflammation, retinopathy of prematurity, diabetic retinopathy, macular degeneration with the wet type preferred and corneal neovascularization

30

35 The method of Claim 26 wherein the cancerous tumor type is melanoma, gastric carcinoma or non-small cell lung carcinoma

36 The method of Claim 35 which further comprises administering to the patient at least one anti-cancer agent and/or radiation therapy

5 37 The method of Claim 36, wherein the anti-cancer agent is selected from the group consisting of alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones, anti-hormones, anti-angiogenic agents, steroids and synthetics

10 38 The method of Claim 37 wherein the anti-angiogenic agent is selected from the group consisting of Marimastat, AG3340 Col-3, Neovastat BMS-275291, Thalidomide, Squalamine, Endostatin, SU-5416, SU-6668 Interferon-alpha, Anti-VEGF antibody, EMD121974, CAI, Interleukin-12, IM862, Platelet Factor-4, Vitaxin, Angiostatin, Suramin, TNP-470, PTK-787, ZD-6474, ZD-101, Bay 129566, CGS27023A, VEGF receptor kinase inhibitors, taxotere and Taxol

15

62
61

CICLOBUTEN-1,2- DIONAS 3,4- DI- SUBSTITUIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA QUIMIOCINA CXC

FUNDAMENTO DEL INVENTO

5

Este invento se relaciona con compuestos novedosos de ciclobutendiona substituida, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y el uso de los compuestos y las composiciones en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quimiocina- CXC

10 Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células- T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales hacia sitios de inflamación y desarrollo tumoral. Existen dos clases principales de quimiocinas, las quimiocinas- CXC y las quimiocinas- CC. La clase depende de si las dos primeras cisteínas están separadas por un único aminoácido (quimiocinas- CXC) o son adyacentes (quimiocinas- CC). Las quimiocinas- CXC incluyen
15 Interleucina- 8 (IL- 8), proteína 1 activadora del neutrófilo (NAP- 1), proteína 2 activadora del neutrófilo (NAP- 2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA- 78, IP- 10, MIG y PF4. Las quimiocinas- CC incluyen RANTES, MIP- 1 α , MIP- 2 β , proteína- 1 monocito quimiotáctica de las quimiocinas (MCP- 1), MCP- 2, MCP- 3, GCP- 2 y eotaxina. Miembros individuales de las familias de quimiocinas son conocidos por estar unidos por al
20 menos un receptor de quimiocina, las quimiocinas- CXC generalmente unidas por miembros de la clase de receptores CXCR, y las quimiocinas- CC por miembros de la clase de receptores CCR. Por ejemplo, la interleucina- 8 está unida por los receptores CXCR- 1 y CXCR- 2.

Puesto que las quimiocinas- CXC promueven la acumulación y activación de
25 neutrófilos, estas se han implicado en un amplio rango de trastornos inflamatorios agudos y crónicos incluyendo psoriasis y artritis reumatoide, Baggiolini, *FEBS Lett* 307, 97 (1992), Miller *Crit Rev Immunol* 12, 17 (1992), Oppenheim, *Am Rev. respir Dis* 146, 427 (1992), Donnelly, *Lancet* 341, 643 (1993).

Las quimiocinas RCXC que incluyen IL- 8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP- 2 y ENA-
30 78 (Strieter 1995 *JBC* 270 p 27348- 57) también han sido implicadas en la inducción de angiogénesis tumoral (desarrollo nuevo de vasos sanguíneos). Se cree que todas estas

63
62

quimiocinas ejercen sus acciones al unirse con el receptor CXCR2 con dominio 7 transmembrana acoplado a la proteína G (también conocido como IL- 8RB), mientras la IL- 8 también se une a CXCR1 (también conocido como IL- 8RA) Por lo tanto, su actividad angiogénica se debe a su unión a estos y la activación con CXCR2, y posiblemente CXCR1 para IL- 8, expresada sobre la superficie de células endoteliales vasculares (ECs) en vasos circundantes

Se ha mostrado que muchos tipos diferentes de tumores producen quimiocinas ELRCXC y su producción se ha relacionado con un fenotipo más agresivo (Inoue 2000 Clin Cancer Res 6 p 2104- 2119) y un pronostico pobre (Yoneda 1998 J Nat Cancer Inst 90 p 447- 454) Las quimiocinas son factores quimiotácticos potentes y las quimiocinas ELRCXC han sido demostradas de inducir quimiotaxia EC Por lo tanto, estas quimiocinas probablemente inducen quimiotaxia de celulas endoteliales hacia su sitio de producción en el tumor Este puede ser un paso crítico en la inducción de angiogénesis por el tumor Los inhibidores de CXCR2 o inhibidores duales de CXCR2 y CXCR1 inhibirán la actividad angiogénica de las quimiocinas ELRCXC y por lo tanto bloquearan el desarrollo del tumor Esta actividad antitumoral ha sido demostrada para anticuerpos a la IL- 8 (Arenberg 1996 J Clin Invest 97 p- 2792- 2802), ENA- 78 Arenberg 1998 J Clin Invest 102 p 465- 72), y GRO α (Haghnegahdar J Leukoc Biology 2000 67 p 53- 62)

Se ha mostrado que muchas células tumorales expresan CXCR2 y por lo tanto las células tumorales también estimulan su propio desarrollo cuando secretan quimiocinas ELRCXC Por lo tanto, junto con angiogénesis decreciente, los inhibidores de CXCR2 pueden directamente inhibir el desarrollo de celulas tumorales

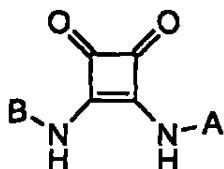
Por ende, los receptores de la quimiocina- CXC representan blancos prometedores para el desarrollo de agentes novedosos antiinflamatorios y anti- tumorales

Sigue existiendo una necesidad de compuestos que sean capaces de actividad moduladora en receptores de quimiocinas- CXC Por ejemplo, las condiciones asociadas con un aumento en la producción de IL- 8 (la cual es responsable de la quimiotaxia de subgrupos de neutrófilos y células- T en el sitio inflamatorio y desarrollo de tumores) se beneficiarian por compuestos que fueran inhibidores de unión de receptores de la IL- 8

RESUMEN DEL INVENTO

Este invento proporciona compuestos novedosos de la formula (I) representados por la estructura

5



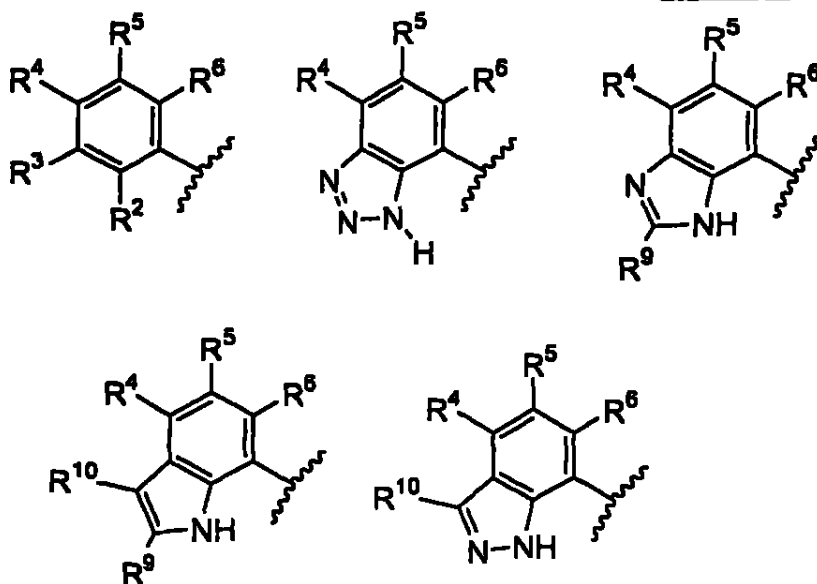
(I)

un profármaco de los mismos, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, en donde

A es un anillo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

B es

15



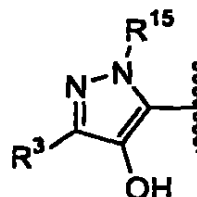
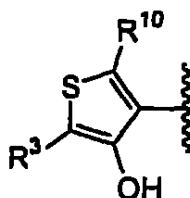
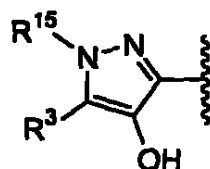
20

25

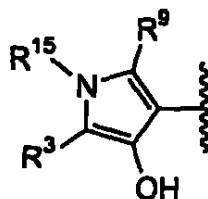
30

65
64

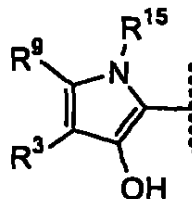
5



10



or

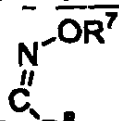


15

R² es hidrógeno, OH, C(O)OH, SH, SO₂NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷, NHS=2NR⁷R⁸, NHSO₂R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷OR⁸, OR¹³ o un grupo funcional ácido heterocíclico sustituido o no sustituido,

20

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alcoxilo, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₍₀₎NR⁷R⁸, SO₍₀₎R⁷,



C(O)NR⁷OR⁸, R⁸, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido,

25

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxilo, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₍₀₎NR⁷R⁸, SO₍₀₎NR⁷R⁸, C(O)NR⁷OR⁸, ciano, o un arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

30

R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no

667
63

sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo, aminoalquilo, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o

5 R^7 , R^8 y N en dicho NR^7R^8 y NR^7OR^8 pueden conjuntamente formar un anillo de 3 a 7 miembros, dicho anillo puede además contener 1 a 3 heteroátomos adicionales sobre dicho anillo como átomos ciclicos, y dicho anillo puede ser sustituido o no sustituido con una o más fracciones las cuales son iguales o diferentes, cada fracción independientemente seleccionada de hidroxilo, ciano, carboxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, COR^7R^8 o aminoalquilo,

10 R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, CF_3 , OCF_3 , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, OH , $C(O)OR^7$, SH , $SO(t)NR^7R^8$, SO_2R^7 , $NHC(O)R^7$, $NHSO_2NR^7R^8$, $NHSO_2R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7OR^8$, OR^{13} o un grupo funcional ácido heterocíclico sustituido o no sustituido,

R^{13} es COR^7 ,

15 R^{15} es hidrógeno, OR^{13} , o un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, y t es 1 o 2

20 Otro aspecto del presente invento es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en combinación o asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable

25 Otro aspecto del presente invento es un método para tratar una enfermedad mediada por α -quimiocinas en un mamífero el cual comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

Otro aspecto del presente invento es un método para tratar cancer, que comprende la administración a un paciente en necesidad del mismo, concurrente o secuencialmente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto la fórmula (I), y (b) un agente bloqueador de la formación de microtúbulos o agente antineoplásico o agente anti-angiogénesis o inhibidor de la quinasa del receptor VEGF o anticuerpos contra el receptor VEGF o interferona, y/o c) radiación

30

En realizaciones preferidas, un compuesto de la fórmula (I) es combinado con uno de los siguientes agentes antineoplásicos gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-fluorouracil (5-FU), ciclofosfamida (Cytosan®), temozolomida, taxotero o Vincristine

- 5 En otra realización preferida, el presente invento proporciona un método para tratar el cancer, el cual comprende la administracion concurrente o secuencialmente de una cantidad efectiva del compuesto la Formula (I), y (b) un agente bloqueador de la formacion de microtúbulos (ej , paclitaxel)

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- 10 Excepto donde se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican para toda la especificación y las reivindicaciones. Adicionalmente, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado tal como lo entiende comunmente alguien con experiencia del estado la técnica a la cual pertenece este invento. Estas definiciones se aplican sin importar si un término es utilizado por si solo o en
15 combinacion con otros terminos. Por lo tanto la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como también a las porciones "alquilo" de "alcoxilo", etc

- 20 Cuando ocurre cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, su definición sobre cada ocurrencia es independiente de su definicion en cada una de las demás ocurrencias. También, combinaciones de substituyentes y/o variables son permitidas solamente si tales combinaciones producen compuestos estables

- El término "sustituido" en la frase "sustituido o no sustituido" se refiere a la substitución opcional con una o más fracciones las cuales son iguales o diferentes, cada una seleccionada independientemente del grupo que consta de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, alcoxilo, arilo, cicloalquilo, COOalquilo, COOarilo, carboxamida, sulfhidrilo,
25 arilalquilo, alquilarilo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonamido, alquilsulfonamido, heteroarilo, carboxilo, carboxialquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilarilo, y ariloxilo. El término "sustituido" también se refiere a la substitución con un grupo metilendioxilo sobre dos carbonos ciclicos adyacentes sobre un anillo aromático, o mediante la fusión de un anillo carbocíclico o heterociclico sobre dos
30 carbonos adyacentes sobre un anillo aromático

Alquilo representa una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada con el número designado de átomos de carbono. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se entiende que son entre 1 y 6 carbonos. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo, t-

5 butilo y similares

El término "cicloalquilo" significa un sistema mono o multicíclico no aromático que comprende entre 3 y 10 átomos de carbono, preferiblemente entre 5 y 10 átomos de carbono. El cicloalquilo puede opcionalmente ser sustituido sobre el anillo reemplazando un hidrógeno disponible sobre el anillo por uno o más sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen

10 ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Ejemplos no limitantes de anillos de cicloalquilo multicíclicos incluyen 1- decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

El término halógeno o halo incluye fluor, cloro, bromo o yodo.

Anillo se refiere a un sistema mono o bicíclico con uno o dos grupos aromáticos

15 incluyendo pero sin limitar a fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antracenilo, fluorenilo y similares.

El término anillo heterociclo o heterocíclico es definido por todos los anillos heterocíclicos no aromáticos de 3- 7 átomos conteniendo 1- 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, tal como oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina,

20 piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, tetrahidropirimidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopyrano, morfolina, hidantoína, valerolactamo, pirrolidinona, y similares.

Heteroanillo se refiere a anillos aromáticos benzofusionados o simples con 5 o 10 miembros que constan de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consta de O-, - S, y - N=, siempre y cuando los anillos no posean átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre. El grupo heteroanillo puede ser sustituido o no sustituido con uno,

25 dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo menor, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carboxialquilo, carboxamida, sulfhidrilo, amino, alquilamino y dialquilamino.

El término grupo funcional ácido heterocíclico incluye grupos tales como pirrola,

30 imidazol, tiazol, tetrazol, y similares. Tales grupos pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo menor,

alquilo, cicloalquilo, halo, ciano, nitro, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carboxialquilo, carbamoilalquilo, COOH, COOalquilo, COOarilo, carboxamida, sulfhidrilo, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, aminoalcoxilo, dialquilamino, sulfonilo, sulfonamida, arilo, heterocicilalquilo y heteroarilo

5 Los N- óxidos se pueden formar sobre un nitrógeno terciario presente en un sustituyente R, o sobre =N- en un sustituyente de anillo heteroarilo y están incluidos en los compuestos de la fórmula I

Como se utiliza de la presente, el término "composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas

10 El término "profármaco," como se utiliza en la presente, representa cantidades las cuales son rapidamente transformadas in vivo al compuesto precursor de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre Una discusion completa es proporcionada en T Higuchi y v Stella, Profarmacos como Sistemas de Liberación Novedosa, vol 14 de la Serie Simposio A C S y en edward b Roche, ed , Vehículos Bioreversibles en Diseño de Fármacos, Asociación Farmacéutica Americana y Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas en la presente como referencia

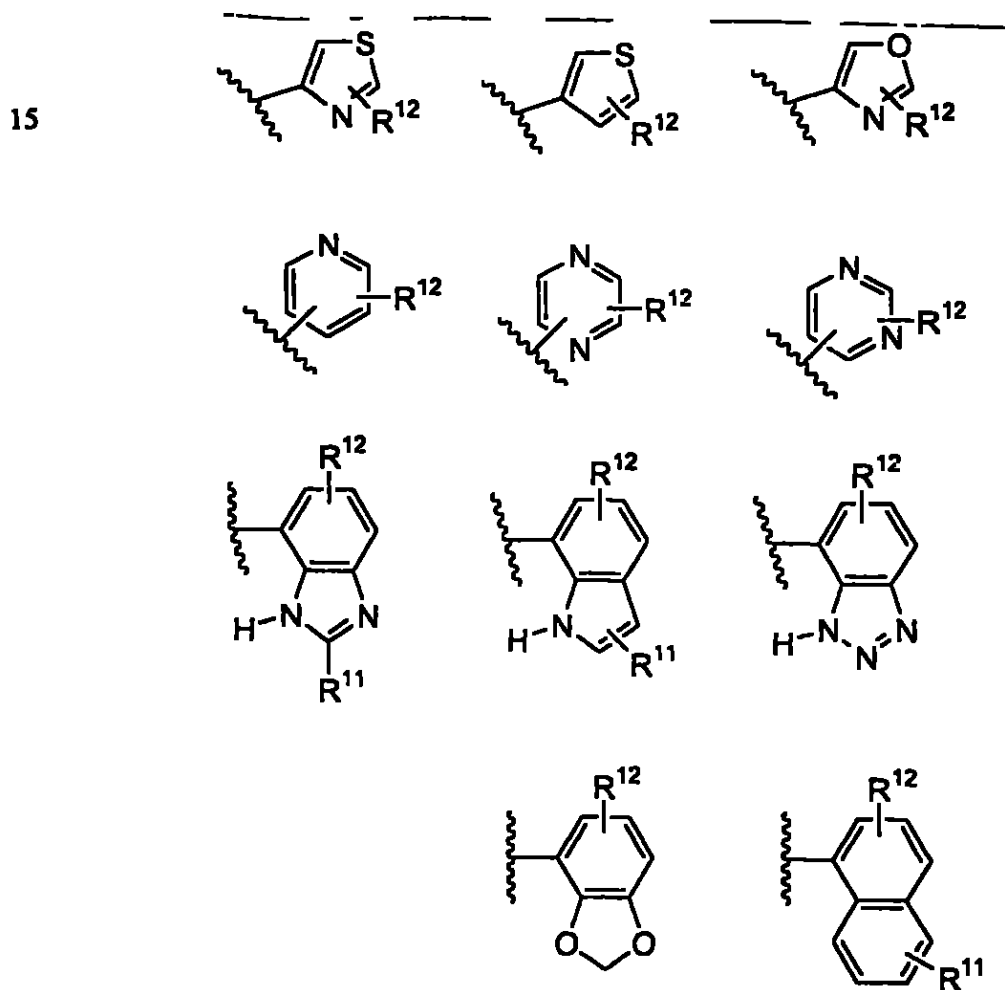
20 Para compuestos del invento que tienen al menos un átomo de carbono asimétrico, todos los isómeros, incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros rotacionales son contemplados como parte de este invento El invento incluye isómeros *d* y *l* tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas Los isómeros se pueden preparar utilizando técnicas convencionales, o separando los isómeros de un compuesto de la fórmula I

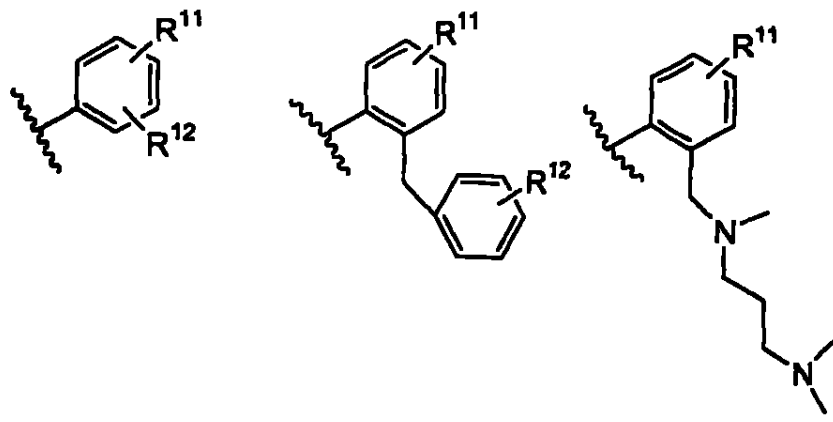
25 Los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas, incluyendo formas hidratadas El general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para propositos de este invento

30 Un compuesto de la fórmula I puede formar sales farmacéuticamente aceptables con bases o ácidos orgánicos e inorgánicos Ejemplos de acidos apropiados para formación de sales son ácidos clorhídricos, sulfuricos, fosforicos, acéticos, cítricos, malónicos,

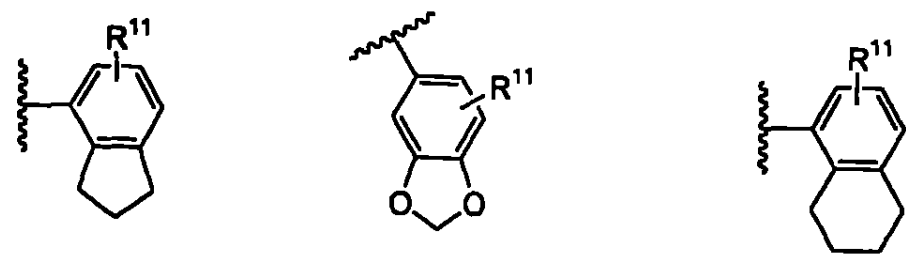
- salicílicos, maléicos, fumáricos, succínicos, ascórbicos, maléicos, metanosulfónicos y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado la técnica. Las sales son preparadas poniendo en contacto las formas base libres con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal en la forma convencional. Las formas base libres pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución base acuosa diluida apropiada, tal como hidróxido de sodio acuoso diluido, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de potasio amoníaco o bicarbonato de sodio. Las formas neutrales difieren de sus sales respectivas en cierta manera con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales son de otra forma equivalentes a sus formas neutrales respectivas para propósitos del invento.

En un grupo preferido de compuestos de la Fórmula I, A es seleccionado del grupo que consta de

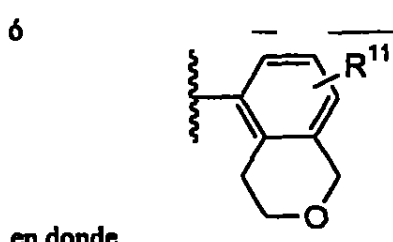




5



10



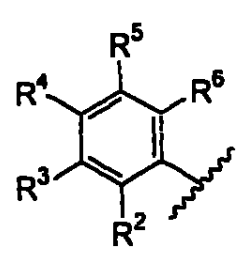
15

en donde

R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y son independientemente H, OH, halógeno, ciano, CF_3 , CF_3O , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OR^7 , $SO(t)NR^7R^8$, $NR^7SO(L)R^8$, COR^7 , y arilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, ariloxilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, alquilaminoCOOalquilo, aminoalcoxilo, alcoxiaminoalquilo y aminoalquilo, y

25

B es



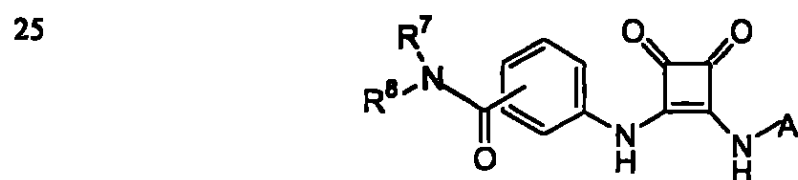
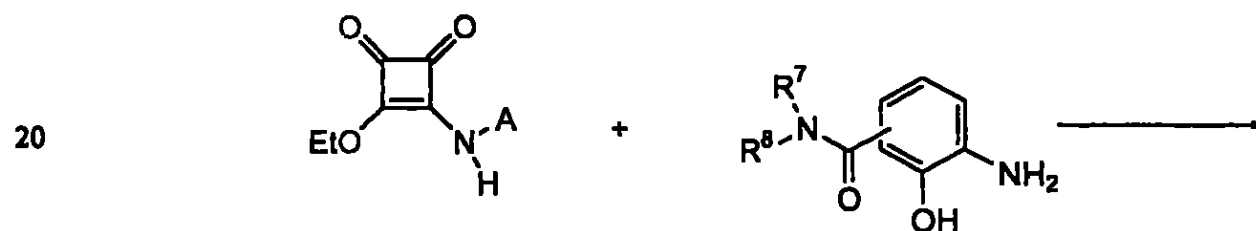
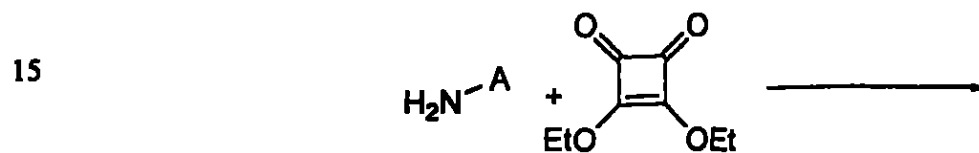
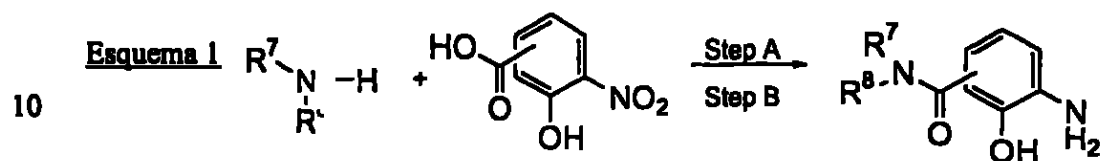
en donde

30

R^2 es seleccionado del grupo que consta de OH, $NHC(O)R^7$ y $NHSO_2R^7$, R^2 es seleccionado del grupo que consta de $SO_2NR^7R^8$, NO_2 , CN , $C(O)NR^7R^8$ y SO_2R^7 ,

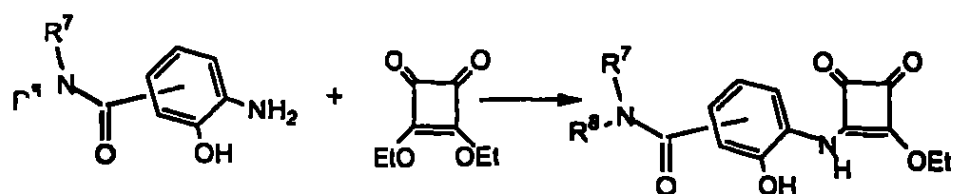
R^4 es seleccionado del grupo que consta de H, NO₂, CN y CG₃,
 R^5 es seleccionado del grupo que consta de H, CF₃, halógeno y CN, y
 R^5 es seleccionado del grupo que consta de H y CF₃

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser producidos mediante procesos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los siguientes esquemas de reacción y en las preparaciones y ejemplos a continuación

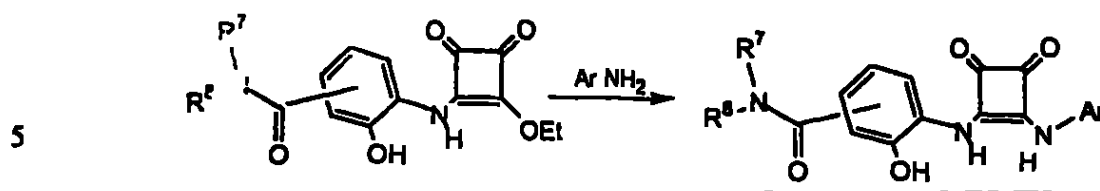


Esquema 2

30



72
00072



Un procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula I es como sigue

10

Esquema 1

Una amina es condensada (paso A) con un ácido nitrosalicílico bajo condiciones estándares de acoplamiento y la nitrobenzamida resultante es reducida (paso B) bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado. La parte restante requerida para la síntesis del blanco final es preparada condensando una amina de arilo con el dietilescuarato comercialmente disponible para proporcionar el producto de anilinoetoxiescuarato. La condensación subsecuente de este compuesto intermedio con la aminobenzamida preparada anteriormente proporciona el antagonista de las quimiocinas deseado (Esquema 1).

20

Esquema 2

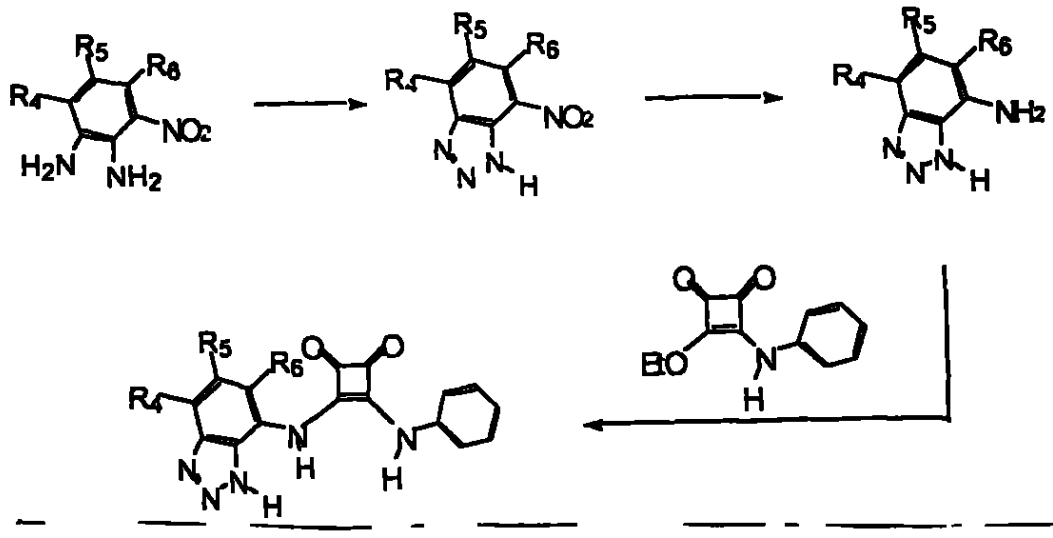
Alternativamente, la aminobenzamida del esquema 1 es condensada primero con el dietilescuarato comercialmente disponible para proporcionar un intermedio de monoetoxilo alterno. La condensación de éste intermedio con una amina de arilo o heteroarilo proporciona el antagonista de quimiocinas deseado.

25

Esquema 3

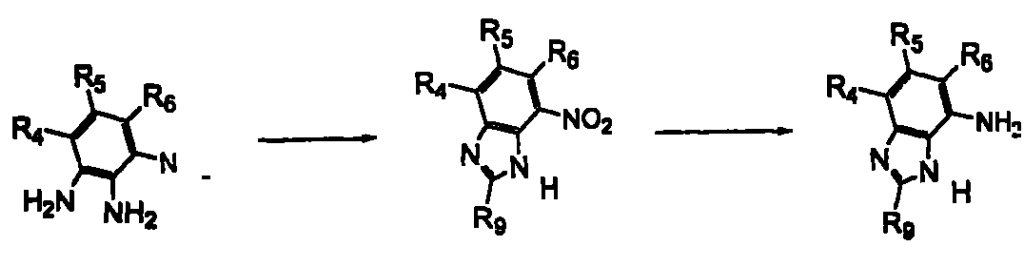
30

5

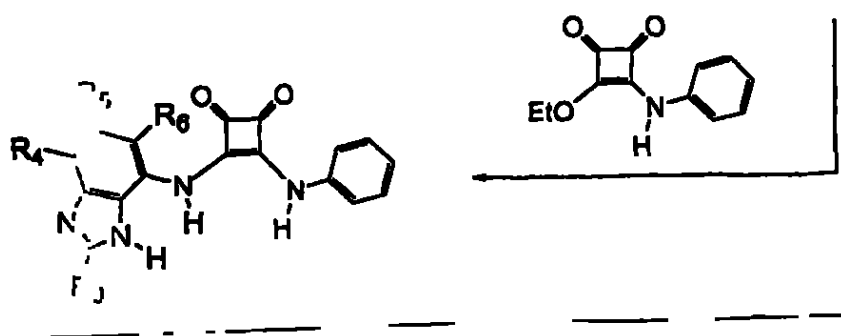


10 Esquema 4

15



20



Esquema 3

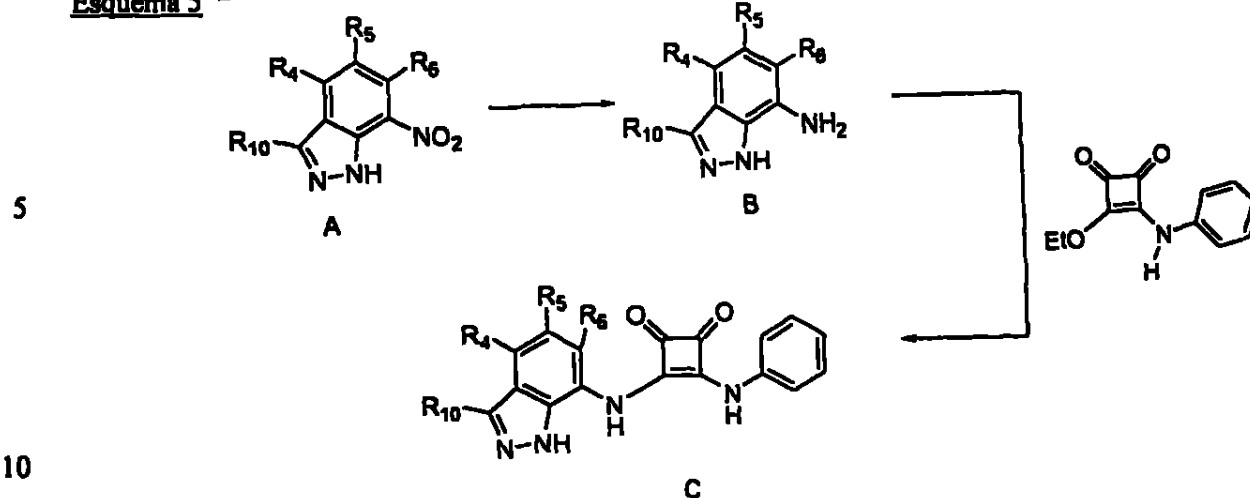
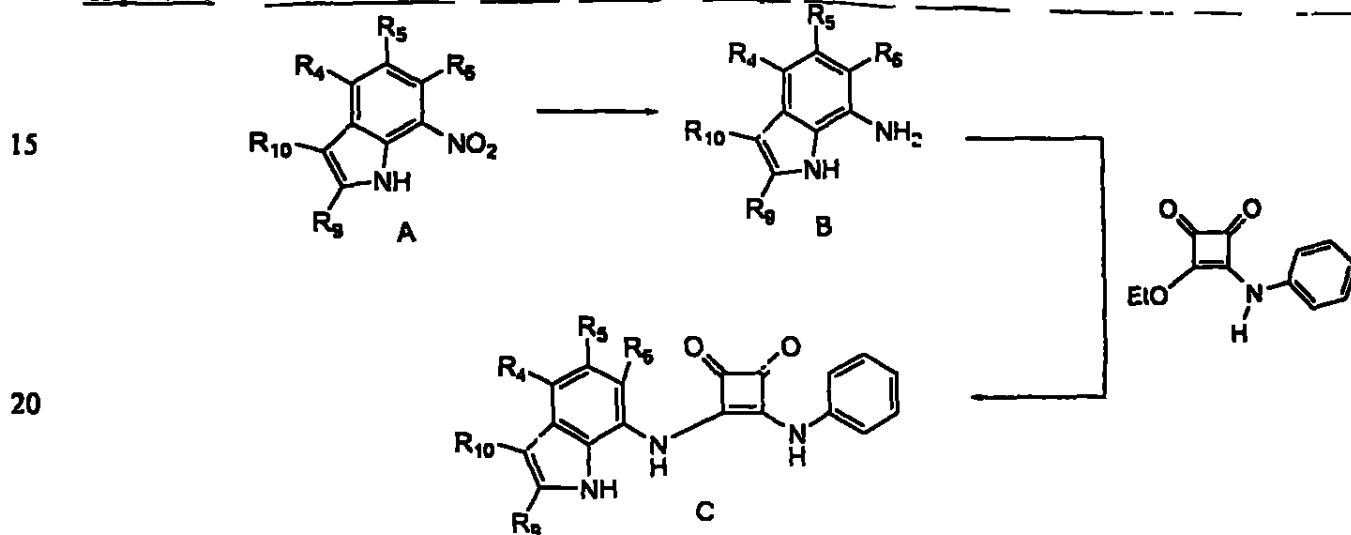
25

Los compuestos de benzotriazol de la Formula (I) son preparados agitando las nitrofenilendiaminas con nitrito de sodio en acido acético a 60°C para proporcionar el intermedio de nitrobenzotriazol (Esquema 3) La reducción del grupo nitro en presencia de catalizador de paladio y atmósfera de hidrógeno proporcionó el compuesto de amina La condensación subsecuente de este intermedio con el arilinoetoxiescuarato preparado anteriormente (Esquema 1) proporciona el antagonista de quimiocinas deseado

30

Esquema 4

- La condensación de nitrofenilendiaminas con anhídridos o ácidos activados en reflujo (esquema 4) proporciona los intermedios de bencimidazol los cuales después de reducción con hidrógeno y catalizador de paladio y condensación con el
- 5 anilinoetoxiescuarato previamente preparado (esquema 1) proporciona los antagonistas de las quimiocinas de bencimidazol

Esquema 5**Esquema 6****Esquema 5**

25 Las estructuras de indazol de la formula (I) se pueden preparar segun el esquema 5 mediante reducci3n de nitroindazol A (*J Am Chem Soc* 1943, 65 1804- 1805) para proporcionar aminoindazol B y subsecuente condensacion con el anilinoetoxiescuarato preparado anteriormente (Esquema 1)

Esquema 6

30 Las estructuras de indol de la f3rmula (I) se pueden preparar segun el esquema 6 mediante reduccion de nitroindol A (*J Med Chem* 1995, 38 1942- 1954) para

proporcionar aminoindol B y subsecuente condensación con el anilinoetoxiescuato
preparado anteriormente (Esquema 1)

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

- 5 Los compuestos del presente invento son utiles para el tratamiento de condiciones y enfermedades mediadas por las quimiocinas- CXC Esta utilidad es manifestada en su capacidad para inhibir IL- 8 y quimiocina GRO- alfa tal como se demostro mediante los siguientes ensayos in vitro

10 Ensayos de Unión de Receptores

Ensayo CXCR1 SPA

- Para cada pozo de una placa de 96 pozos, se preparó una mezcla de reacción de 10 ug de membranas de sobreexpresion hCXCR1- CHO (Biosignal) y 200 ug/pozo de perlas WGA- SPA (Amersham) en 100 ul en amortiguador de ensayo CXCR1 (25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 125 mM NaCl, 0.1% BSA) (Sigma) Una solución concentrada 0.4 nM de ligando, [¹²⁵I]- IL- 8 (NEN) fue preparada en el amortiguador de ensayo CXCR1 Soluciones concentradas 20X de compuestos de prueba fueron preparadas en DMSO (Sigma) Una solución concentrada 6X de IL- 8 (R&D) fue preparada en amortiguador de ensayo CXCR2 Las soluciones anteriores fueron agregadas a una placa de 96 pozos (PerkinElmer) como sigue 10 ul de compuesto de prueba o DMSO, 40 ul de amortiguador de ensayo CXCR1 o concentración de IL- 8, 100 ul de mezcla de reacción, 50 ul de solución concentrada de ligandos ([Ligando] Final) = 0.1 nM Las placas de ensayo fueron agitadas durante 5 minutos sobre un agitador de placas, luego incubadas durante 8 horas antes de determinar cpm/pozo en un contador Microbeta Trilux (PerkinElmer) El porcentaje de inhibición de unión- NSB total (250 nM IL- 8) fue determinado para valores IC₅₀

Ensayo CXCR2 SPA

- Para cada pozo de una placa de 96 pozos, se preparó una mezcla de reacción de 4 ug de membranas de sobreexpresión hCXCR2- CHO (Biosignal) y 200 ug/pozo de perlas WGA- SPA (Amersham) en 100 ul en amortiguador de ensayo CXCR2 (25 mM HEPES,

pH 7.4, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂. Una concentración 0.4 nM de ligando, 125]- IL- 8 (NEN) fue preparada en el amortiguador de ensayo CXCR2. Soluciones concentradas 20X de compuestos de prueba fueron preparadas en DMSO (Sigma). Una solución concentrada 6X de GRO- α (R&D) fue preparada en amortiguador de ensayo CXCR2. Las soluciones
5 anteriores fueron agregadas a una placa de ensayo de 96 pozos (PerkinElmer o Corning) como sigue: 10 μ l del compuesto de prueba o DMSO, 40 μ l de amortiguador de ensayo CXCR2 o concentración de GRO- α , 100 μ l de la mezcla de reacción, 50 μ l de concentración de ligandos ([Ligando] Final) = 0.1 nM. Cuando las soluciones concentradas 40X de los compuestos de prueba en DMSO fueron preparadas, entonces el
10 anterior protocolo fue utilizado excepto en cambio del compuesto de prueba o DMSO y 54 μ l de amortiguador de ensayo CXCR2 fueron utilizados.

Las placas de ensayo fueron agitadas durante 5 minutos sobre un agitador de placas, luego incubadas durante 2- 8 horas antes de determinar cpm/pozo en un contador Microbeta TriLux (PerkinElmer). El porcentaje de inhibición de unión total menos unión no
15 específica (250 nM Gro- α o 50 μ M de antagonista) fue determinado y los valores IC₅₀ calculados.

Ensayo de Fluorescencia de Calcio (FLIPR)

Células HEK 293 establemente transfectadas con hCXCR2 y G α i/q fueron
20 sembradas a 10 000 células por pozo en una placa de Poly- D- Lysine Black/Clear (Becton Dickinson) e incubadas 48 horas en CO₂ al 5%, 37°C. Los cultivos fueron luego incubados con 4 mM fluo- 4, AM (Sondas Moleculares) en TRI-Dye Loading Buffer (pigmento de rastreo en sistemas de electroforesis) (FBS 1%, HBSS w Ca & Mg, Hepes 20 mM (Cellgro), Probenicid (Sigma) durante 1 hora. Los cultivos fueron lavados con
25 amortiguador de lavado (HBSS w Ca & Mg, HEPES 20 mM, Probenicid (2.5 mM)) tres veces, luego se agregó 100 μ l/pozo de amortiguador de lavado.

Durante la incubación, los compuestos fueron preparados como concentraciones 4X en DMSO al 4% (Sigma) y amortiguador de lavado y agregados a sus respectivos pozos en la primera placa de adición. Se prepararon concentraciones 4X de IL- 8 o GRO- α (R&D
30 Systems) en amortiguador de lavado + 0.1% de BSA y se agregaron a sus respectivos pozos en la segunda placa de adición.

La placa de cultivo y ambas placas de adición fueron luego colocadas en el sistema de imágenes FLIPR para determinar el cambio en fluorescencia de calcio ante adición del compuesto y luego el ligando. Brevemente, 50 µl de soluciones de compuesto o solución DMSO fue agregada a los pozos respectivos y el cambio en fluorescencia medido mediante el FLIPR durante 1 minuto. Después de 3 minutos de incubación dentro del instrumento, se agregó luego 50 µl de ligando y el cambio en fluorescencia de calcio medido por el instrumento FLIPR durante 1 minuto. El área bajo cada curva de estimulación fue determinada y los valores utilizados para determinar el porcentaje de estimulación por compuesto (agonista) y el % de inhibición de respuesta de Calcio Total a ligando (0.3 nM IL-8 o GRO-α) para valores IC₅₀ de los compuestos de prueba.

Ensayos de Quimiotaxia para 293- CXCR2

Un ensayo de quimiotaxia es configurado utilizando insertos Fluoriblok (Falcon) para células 293- CXCR2 (células HEK-293 sobreexpresando el CXCR2 humano). El protocolo estándar utilizado actualmente es como sigue:

- 1 Los insertos son recubiertos con colágeno IV (2 µg/ml) durante 2 horas a 37°C
- 2 El colágeno es retirado y los insertos son dejados secar al aire durante la noche
- 3 Las células son rotuladas con 10 µM calceína AM (Sondas Moleculares) durante 2 horas. La rotulación es hecha en medios completos con FBS al 2%.
- 4 Las diluciones del compuesto son hechas en medios mínimos (0.1% BSA) y colocadas al interior del inserto el cual está posicionado dentro del pozo de una placa de 24 pozos. Dentro del pozo se encuentra la IL-8 en una concentración de 0.25 nM en medio mínimo. Las células son lavadas y resuspendidas en medio mínimo y colocadas al interior del inserto a una concentración de 50,000 células por inserción.
- 5 La placa es incubada durante dos horas y los insertos son removidos y colocados en una nueva placa de 24 pozos. La fluorescencia es detectada a excitación= 485 nM y emisión= 530 nM.

Ensayos de citotoxicidad

Un ensayo de citotoxicidad para compuestos CXCR2 es conducido sobre células 293- CXCR2.

Las concentraciones de los compuestos son probadas para su toxicidad a altas concentraciones para determinar si pueden ser utilizadas para evaluación posterior en ensayos de unión y ensayos celulares

El protocolo es como sigue

5 1 Las células 293- CXCR2 son sembradas durante la noche a una concentración de 5000 células por pozo en medios completos

2 Las diluciones del compuesto son hechas en medios minimos de w/o 1% BSA

El medio completo es vertido y las diluciones del compuesto son agregadas Las placas son incubadas durante 4, 24 y 48 horas Las células son rotuladas con 10 uM calceina AM

10 durante 15 minutos para determinar la viabilidad celular El método de detección es igual al anterior

Ensayo de Agar Suave

15 10 000 células SKMEL- 5/porzo son colocadas en una mezcla de agar al 1 2% y medio completo con varias diluciones del compuesto La concentracion final de agar es 0 6% Después de 21 dias las colonias celulares viables son decoloradas con una solución de MTT (1 mg/ml en PBS) Las placas son luego analizadas para determinar el número y tamaño de colonias IC50 es determinado mediante comparación del area total versus la concentracion del compuesto

20 Para los compuestos de este invento, un rango de actividades de unión de receptores de CXCR2 desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 10 000 fue observado Los compuestos de este invento preferiblemente tienen una actividad de union en el rango entre 1 nM y 1 000 nM, más preferiblemente entre 1 y 500 nM aproximadamente, y lo mas preferiblemente entre 1 nM y 100 nM

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma apropiada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o granulos, emulsiones, cápsulas suaves o duras, o jarabes o elixires Las composiciones diseñadas para uso oral pueden ser preparadas segun cualquier método conocido en el estado de la tecnica para la fabricación

30 de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes

colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones aceptables y farmacéuticamente refinadas. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes por ejemplo pueden ser, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico, agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico, agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden ser recubiertas mediante cualquier técnica conocida para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida sobre un periodo de tiempo mayor. Por ejemplo un material retardante tal como el monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo puede ser empleado. Estas también pueden estar recubiertas mediante la técnica descrita en la Patente U S No 4 256 108, 4 166 452, y 4 265 874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o una capsula de gelatina dura donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, los agentes de dispersión o humectantes también pueden ser un fosfatido en estado natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos

grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo, etilo, o n- propilo, p- hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes endulzantes, tal como sacarosa, sacarina o aspartame.

5 Las suspensiones aceitosas pueden ser formuladas mediante suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, o un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes tales como aquellos divulgados anteriormente, y agentes
10 saborizantes se pueden agregar para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos dispersables y granulos apropiados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporciona el ingrediente activo en mezcla con un
15 agente humectante o de dispersión, agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agentes humectantes o de dispersión apropiados y agentes de suspensión son ejemplificados por aquellos anteriormente mencionados. Excipientes adicionales, ej agentes endulzantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en la forma de
20 emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, ej aceite de oliva o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, ej parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes de emulsificación apropiados pueden ser los fosfatidos en estado natural, ej semillas de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitan, y productos de condensación
25 de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, ej , monooleato de sorbitan de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires también se pueden formular con agentes endulzantes, por ejemplo, glicerol, glicol de propileno, sorbitan o sacarosa. Tales formulaciones también
30 pueden contener un emoliente, un preservativo y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una

suspensión aceitosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según el estado de la técnica conocida utilizando aquellos agentes humectantes o de dispersión apropiada y agentes de suspensión los cuales han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, ej., como una solución en diol de 1, 3- butano. Entre los vehículos aceptables y solventes que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites fijos estériles son convenientemente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos del invento también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Las composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado el cual es sólido a temperaturas comunes pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y glicoles de polietileno.

Para uso tópico, se utilizan cremas, ungüento, jaleas, soluciones o suspensiones, etcétera, que contienen el compuesto del invento. (Para propósito de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá lavados bucales y gárgaras.)

Los compuestos para el presente invento se pueden administrar en forma intranasal a través de uso tópico de vehículos intranasales apropiados, o a través de rutas transdermales, utilizando aquellas formas de parches transdérmicos bien conocidos por aquellos con experiencia común en el estado de la técnica.

Para ser administrada en la forma del sistema de liberación transdérmico, la administración de dosificación naturalmente será continua más que intermitente durante todo el régimen de dosificación. Los compuestos del presente invento también pueden ser liberados como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de glicoles de polietileno de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de glicol de polietileno.

El régimen de dosificación que utilizan los compuestos del presente invento es

- seleccionado según una variedad de factores incluyendo tipo, especies, peso, sexo y condición médica del paciente, la severidad de la condición a ser tratada, la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar y
- 5 prescribir la cantidad efectiva del fármaco requiendo para prevenir, contrarrestar, atacar o invertir el avance de la condición. La precisión óptima para lograr una concentración de fármaco dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco a los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco. Preferiblemente,
- 10 las dosis del compuesto del invento útiles en el método del presente invento oscilan en el rango entre 0.1 y 1 000 mg por humano adulto por día. Más preferiblemente, las dosis están en el rango entre 0.1 y 500 mg/día. Para administración oral las composiciones preferiblemente son proporcionadas en la forma de tabletas conteniendo entre 0.01 y 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 3.0, 15.0, 25.0,
- 15 50.0, 100 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de las dosis al paciente a ser tratado. Una cantidad efectiva del fármaco es comúnmente suministrada en un nivel de dosificación entre 0.0002 mg/kg y 50 mg/kg aproximadamente de peso corporal por día. El rango más particularmente estará entre aproximadamente 0.001 y 1 mg/kg de peso corporal por día.
- 20 De manera ventajosa, el ingrediente activo del presente invento se puede administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.
- La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir la forma de dosificación única variará dependiendo del hospedero
- 25 tratado y la vía particular de administración.
- Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la severidad de la
- 30 condición particular tratada.
- Otro aspecto del invento es un método para tratar cáncer, que comprende la

administración a un paciente en necesidad del mismo, concurrente o secuencialmente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de (a) un compuesto de la Formula (I) y (b) un agente anticancerígeno tal como un agente antineoplásico, un agente bloqueador de la formación de microtúbulos o un agente anti- angiogénesis. Adicionalmente, los compuestos

5 del invento pueden ser co- administrados con terapia de radiación

Las clases de compuestos que se pueden utilizar como el agente quimioterapéutico anticancerígeno (agente antineoplásico) incluyen agentes de alquilación, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas, anti- hormonas, agentes anti- angiogénicos y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y sintéticos. Ejemplos de compuestos dentro

10 de estas clases son dados a continuación

Los agentes de alquilación (incluyendo mostaza de nitrógeno, derivados de etilenimida, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triacenos) mostaza de uracilo, Clorometina, Ciclofosfamida (Cytosan), Ifosfamida, Melphalan, clorambucil, Pipobroman, Trietilen- melamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina,

15 Streptozocina, Dacarbazina, y Temozolomida

Los antimetabolitos (incluyendo los antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina-aminasa), Metotrexato, 5- Fluorouracil, Floxuridina, citarabina, 6- Mercaptopurina, 6- Tioguanina, fosfato de Fludarabina, Pentostatina, y Gemcitabina

Los productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, paclitaxel (el paclitaxel es comercialmente disponible como taxol y se describe con mayor detalle mas adelante en la sub- sección titulada "agentes

20 bloqueadores de la formación de microtubulos"), Mitramicina, Deoxico- formicina, Mitomicina- C, L- Asparaginasa, Interferonas (especialmente IFN- alfa), Etopósido, y Tenipósido

Las hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos) 17alfaEthinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, propionato de

30 Dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Tamoxifen, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clotrianiseno, Hidroxiprogesterona,

Aminoglutethimida, Estramustina, Medroxi-progesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Zoladex

Sintéticos (incluyendo complejos inorganicos tales como complejos de coordinación de platino) cisplatín, Carboplatín, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano,

5 Mitoxantrona, Levamisol, y Hexametilmelamina

Los agentes anti- angiogénicos incluyen Marimastat, AG3340, col- 3, Neovastat, BMS- 275291, Talidomido, Escualamina, Endostatina, SU- 5416, Interferona- alfa, anticuerpo Anti- VEGF, EMD121974, CAI, Interleucina- 12, IM862, Platelet Factor- 4, Vitaxina, Angiostatina, Suramina, TNP- 470, PTK- 787, ZD- 6474, ZD- 101, Bay 129566,

10 CGS27023A, tazotero y Taxol

Métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Además, su administración es descrita en la literatura estándar. Por ejemplo, la

administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos es descrita en "Physicians'

15 Desk Reference" (PDR por su sigla en Inglés), ej edición de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645- 1742, USA), la divulgación de esta es incorporada en la presente como referencia.

Como se utiliza en la presente, un agente bloqueador de la formación de microtubulos es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir tiene un efecto anti- mitótico, afectando la acción y/o formación de microtubulos. Tales agentes por ejemplo pueden ser agentes estabilizadores de microtúbulos o agentes que alteran la formación de microtúbulos.

Agente bloqueadores de la formación de microtúbulos útiles en el invento son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica e incluyen, pero no están limitados a alocolchicina (NSC 406042), Halichondrina B (NSC 609395), derivados de colchicina (ej, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maytansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol, NSC 125973), derivados de Taxol (ej, derivados (ej, NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), cistenina de tritilo (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristine (NSC 67574), epotilona A, epotilona, y discordermolida (ver Service, (1996) *Science* 274 2009) estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. Ejemplos de tales agentes también son descritos en la literatura científica de

patentes, ver, ej , Bulinski (1997) *J Cell Sci* 110 3055- 3064, Panda (1997) *Proc Natl Acad Sci USA* 94 10560- 10564, Muhlradt (1997) *Cancer Res* 57 3344- 3346, Nicolaou (1997) *Nature* 387 268- 272, Vasquez (1997) *Mol Biol Cell* 8 973- 985, Panda (1996) *J Biol chem* 271 29807- 29812

- 5 Agentes particularmente preferidos son compuestos con actividad tipo paclitaxel. Estos incluyen, pero no están limitados a paclitaxel y derivados y analogos de paclitaxel (compuestos tipo paclitaxel). El paclitaxel y sus derivados son comercialmente disponibles. Además, los métodos para fabricación de paclitaxel y derivados y análogos de paclitaxel son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, ej , Patentes
- 10 U S No 5 569729, 5 565 478, 5 530 020, 5 527 924, 5 508 447, 5 489 589, 5 488 116, 5 484 089, 5 478 854, 5 478 736, 5 475 120, 5 468 769, 5 461 169, 5 440 057, 5 427 364, 5 411 984, 5 405 972, y 5 296 506)

- Más específicamente, el término "paclitaxel" como se utiliza en la presente se refiere al fármaco comercialmente disponible como taxol (numero NSC 125973). Taxol
- 15 inhibe la replicación celular eucariótica mediante el aumento de la polimerización de fracciones de tubulina en fardos de microtúbulos estabilizados que son incapaces de reorganizarse en las estructuras adecuadas para mitosis. De las muchas drogas quimioterapéuticas disponibles, el paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en ensayos clínicos contra tumores fármaco-refractarios, incluyendo tumores de ovario y
- 20 glándula mamaria (Hawkins (1992) *Oncologia* 6 17- 23, Horwitz (1992) *Trends Pharmacol Sci* 13 134- 146, Rowinsky (1990) *J Natl Canc Inst* 82 1247- 1259)

- Los agentes adicionales que bloquean la formación de microtúbulos se pueden evaluar utilizando uno de los muchos ensayos conocidos en el estado de la técnica, ej , un ensayo semiautomático el cual mide la actividad de polimerización de tubulina de análogos
- 25 de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear células en mitosis (ver Lopes (1997) *Cancer Chemother Pharmacol* 41 37 47)

- Generalmente, la actividad de un compuesto de prueba es determinada poniendo el contacto una célula con ese compuesto y determinando si el ciclo celular es o no alterado,
- 30 en particular, a través de la inhibición de un efecto mitótico. Tal inhibición puede ser mediada por la alteración del aparato mitótico, ej , alteración de formación normal de

87

00088

husos Las células en las cuales la mitosis es interrumpida se pueden caracterizar mediante morfología alterada (ej compactación de microtubulos, numero aumentado de cromosomas, etc)

En una realización preferida, los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina son clasificados *in vitro* En una realización preferida, los compuestos son clasificados contra células WR21 cultivadas (derivadas de ratones wistar de la línea 69- 2) para inhibición de proliferación y/o para morfología celular alterada, en particular para compactación de microtubulos La clasificación *in vivo* de compuestos de prueba positivos puede luego ser realizada utilizando ratones descubiertos que llevan las células tumorales WR21 Protocolos detallados para este método de clasificación son descritos por Porter (1995) *Lab Anim Sci* 45(2) 145- 150

Otros métodos de clasificación de compuestos para la actividad deseada son bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica Típicamente tales ensayos involucran ensayos para la inhibición de ensamble y/o desensamble de microtubulos Los ensayos para ensamble de microtubulos son descritos, por ejemplo, por Gaskin (1974) *J Molec Biol* , 89 737- 758 La patente U S No 5 569 720 también proporciona ensayos *in vitro* y *in vivo* para compuestos con actividad tipo paclitaxel

Los métodos para administración segura y efectiva de los agentes bloqueadores de la formación de microtubulos anteriormente mencionados son conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica Además, su administración es descrita en la literatura estándar Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos es descrita en "Physicians' Desk Reference" (PDR), ej , edición de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645- 1742, USA), la divulgación de esta es incorporada en la presente como referencia

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la forma (I) y los agentes de terapeuticos y/o terapia de radiación serán reguladas según el juicio del médico a cargo considerando factores tales como la edad, la condición y el peso del paciente así como también la severidad de la enfermedad tratada. Un régimen de dosificación de compuestos la Formula (I) puede ser la administración oral entre 10 mg y 2000 mg/día, preferiblemente entre 10 y 1000 mg/día, más preferiblemente entre 50 y 600 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas (preferiblemente 2), para bloquear el desarrollo tumoral También

se puede utilizar terapia intermitente (ej , una semana entre tres semanas o tres semanas entre cuatro semanas si)

El agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación pueden ser administrados segun los protocolos terapeuticos bien conocidos en el estado de la técnica Será manifiesto para aquellos con experiencia en el estado de la tecnica que la administracion de agentes quimioterapéuticos y/o terapia de radiación puede ser variada dependiendo de la enfermedad tratada y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación sobre la enfermedad También, según el conocimiento del médico capacitado, los protocolos terapéuticos (ej cantidades de dosificación y tiempos de administración) se pueden variar en vista de los efectos observados de los agentes terapeuticos administrados (es decir el agente antineoplásico o radiación) sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapeuticos administrados

En los métodos de este invento, un compuesto de la fórmula (I) es administrado concurrente o secuencialmente con un agente quimioterapéutico y/o radiación Así, no es necesario que, por ejemplo, el agente quimioterapéutico y el compuesto la fórmula (I), o la radiación y el compuesto la fórmula (I), deban ser administrados simultaneamente o secuencialmente de manera simultanea La ventaja de una administracion simultánea o esencialmente simultánea esta dentro de la determinación del médico capacitado

También, en general, el compuestos la fórmula (I) y el agente quimioterapéutico no tienen que ser administrados en la misma composición farmacéutica, y pueden, debido a las diferentes características físicas y químicas, ser administrados mediante rutas diferentes Por ejemplo, el compuestos de la fórmula (I) puede ser administrados de de manera oral para generar y mantener buenos niveles sanguíneos del mismo, mientras el agente quimioterapéutico puede ser administrado de forma intravenosa La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, donde sean posibles, en la misma composición farmaceutica, están dentro del conocimiento del médico capacitado La administracion inicial puede ser hecha segun protocolos establecidos conocidos en el estado de la técnica, y luego, con base en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden ser modificados por el médico capacitado

La elección particular de un compuesto de la fórmula (I), y agente

quimioterapéutico y/o radiación dependera de la diagnosis de los médicos a cargo y su juicio de la condición del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado

El compuesto de la fórmula (I) y el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden ser administrados concurrentemente (ej , simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, la condición del paciente, y la elección actual del agente quimioterapéutico y/o radiación a ser administrada en conjunción (es decir dentro de un protocolo unico de tratamiento) con el compuesto la fórmula (I)

Si el compuesto la fórmula (I), y el agente quimioterapéutico y/o radiación no son administrados simultaneamente o esencialmente de manera simultánea, entonces el orden inicial de administración del compuesto de la fórmula (I), y el agente quimioterapéutico y/o radiación, no puede ser importante. Así, el compuesto la fórmula (I) puede ser administrado por el primero seguido por la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, o el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden ser administrados primero seguido por la administración del compuesto de la fórmula (I). Esta administración alterna puede ser repetida durante un protocolo de tratamiento simple. La determinación del orden de administración, y el numero de repeticiones de administración de cada agente terapeutico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico capacitado después de evaluar la enfermedad tratada y la condición del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden ser administrados primero, especialmente si éste es un agente citotóxico, y luego el tratamiento continuado con la administración del compuesto la fórmula (I) seguido, donde se determine ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y de esta forma hasta que el protocolo de tratamiento sea completado

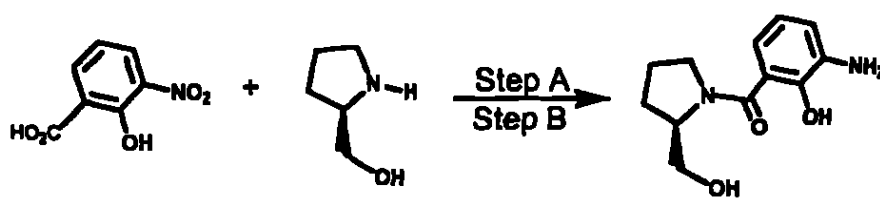
Así, según la experiencia y conocimiento, el medico a cargo puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (agente terapéutico, es decir el compuesto de la fórmula (I), agente quimioterapéutico o radiación) del tratamiento según las necesidades del paciente, a medida que el tratamiento avanza

El médico a cargo, al juzgar si el tratamiento es efectivo en la dosis administrada, considerará el bienestar general del paciente así como también más signos definitivos tal como síntomas relacionados con alivio de la enfermedad, inhibición de desarrollo tumoral,

disminución actual del tumor, o inhibición de metástasis. El tamaño del tumor se puede medir mediante métodos estándares tales como estudios radiológicos ej., análisis CAT o MRI, y mediciones sucesivas pueden ser utilizadas para juzgar si el desarrollo del tumor ha sido retardado o invertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejoría en la condición general también pueden ser utilizados para juzgar la efectividad del tratamiento.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos del invento y no se consideran limitantes del invento. Rutas mecanísticas alternas y estructuras análogas serán manifiestas para aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

EJEMPLO PREPARATIVO 1



Paso A

Ácido 3-Nitrosalícilico (500 mg, 2.7 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (563 MG) y acetato de etilo (10 ml) fueron combinados y agitados durante 10 minutos. Se agregó (R)-(-)-2-pirrolidinometanol (0.27 ml) y la suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El sólido fue filtrado y el filtrado fue concentrado y directamente purificado o lavado con 1N NaOH. La fase acuosa fue acidificada y extraída con EtOAc. La fase orgánica resultante fue secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y concentrada *al vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía de placa preparativa (gel de sílice, 5% MeOH/ CH_2Cl_2 saturado con AcOH) proporcionó el compuesto deseado (338 mg, 46%, $\text{MH}^+ = 267$).

Paso B

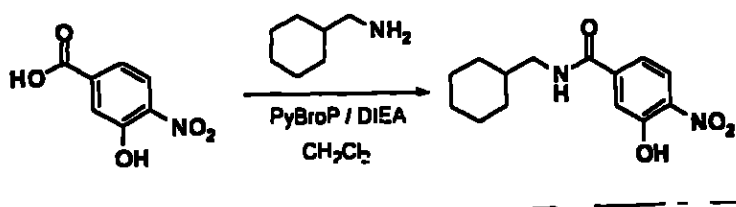
El producto del paso A anterior fue agitado con 10% Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite. El filtrado

fue concentrada *al vacio*, y el residuo resultante purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 4% MeOH/CH₂Cl₂ saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (129mg, 43%, MH+=237)

5

EJEMPLO PREPARATIVO 2

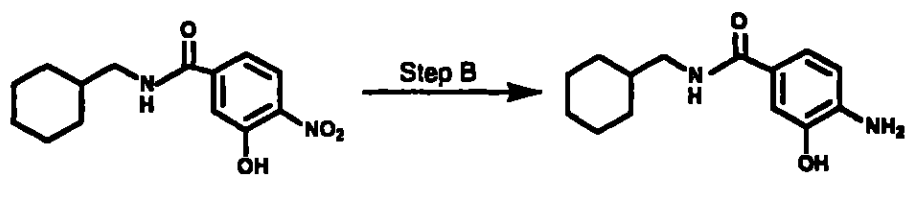
10



Paso A

Se agrego Ciclohexilmetanamina (0.7 mL, 5.35 mmol, 2.0 eq) en una porción a una solución agitada con ácido 3- Hidroxil- 4- nitrobenzoico (500 mg, 2.68 mmol, 1.0 eq),
 15 disopropiletilamina (DIEA) (1.4 mL, 8.03 MMOL, 3.0 Eq), y hexafluorofosfato
 bromotripirrolidinofosfónico (PyBroP), (1.30 g, 2.68 mmol, 1.0 eq) en diclorometano
 anhidro (25 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue
 agitada a temperatura ambiente durante 12h y diluida con solución de NaOH 1.0 M acuosa
 (50 mL). La mezcla fue extraída con diclorometano (4x 25 mL) y los extractos orgánicos
 20 fueron descartados. La fase acuosa fue acidificada con solución de HCL acuosa 6.0 M
 hasta ≈ pH 2 y extraída con acetato de etilo (4 x 25 mL). Los extractos orgánicos
 combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados
 al vacío a 30°C. El sólido resultante fue utilizado directamente sin purificación posterior
 (588 mg, 2.11 mmol, 79%, MH+= 279)

25



30

Paso B

La solución acida acuosa del paso A anterior fue lavada con 10% Pd/C bajo gas
hidrogenado durante la noche. La mezcla de reaccion fue filtrada a través de celite y
concentrada *al vacio*, y el residuo resultante purificado mediante cromatografia en
5 columna (gel de sílice 4% MeOH/CH₂Cl₂, saturado con NH₄OH) para proporcionar el
producto (319mg, 62%, MH⁺=249)

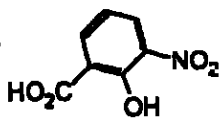
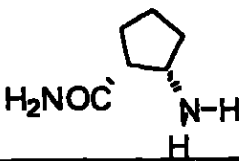
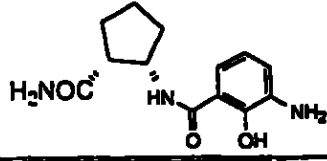
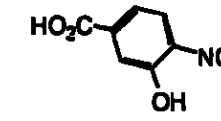
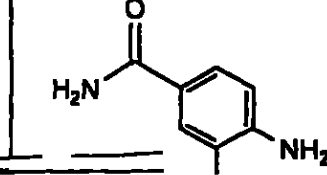
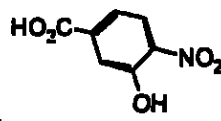
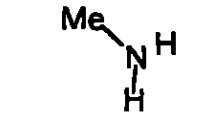
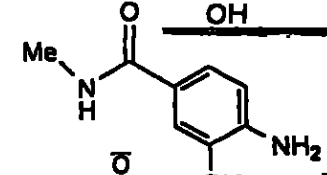
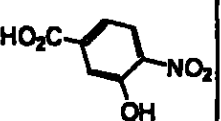
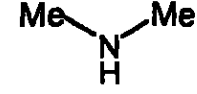
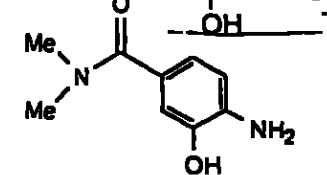
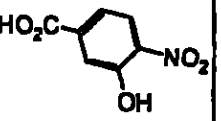
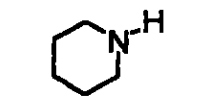
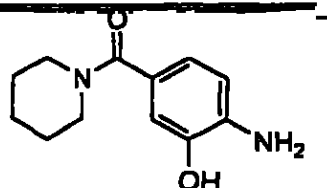
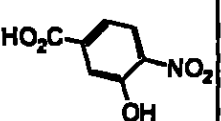
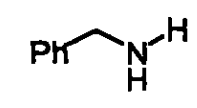
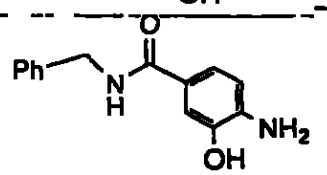
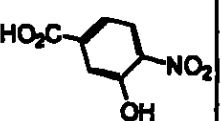
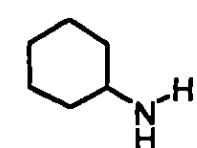
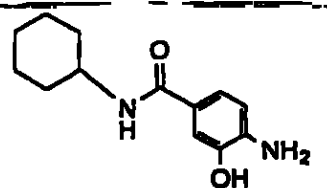
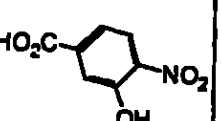
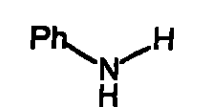
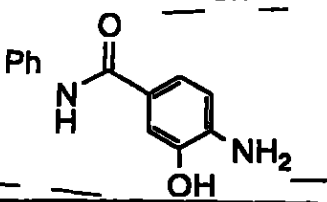
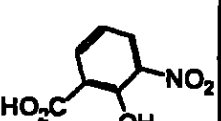
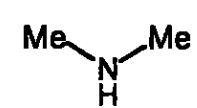
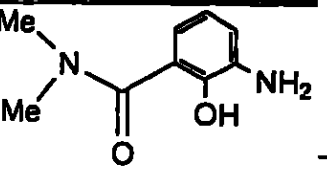
Siguiendo los procedimientos establecidos en los ejemplos preparativos 1 y 2 pero
utilizando el ácido carboxílico, la amina, y el agente de acoplamiento [DCC (Ej prep 1) o
PyBrop (Ej Prep 2)] listado en tabla 1 a continuación, los productos de amina indicados
10 fueron obtenidos y utilizados sin purificación

Tabla I

Ej Prep	Acido carboxílico	Amina	Producto	1 Agente de Acoplamiento 2 % de rendimiento Paso A, Paso B 3 MH ⁺ Paso A, Paso B
3				1 DCC 2 50%, 64% 3 237, 207
4				1 PyBrop 2 100%, 31% 3 267, 237
5				1 PyBrop 2 97%, 27% 3 281, 251
6				1 PyBrop 2 99%, 14% 3 281, 251
7				1 PyBrop 2 100%, 26% 3 266, 226
8				1 PyBrop 2 100% 35% 3 283, 253
9				1 PyBrop 2 94%, 15% 3 241, 211
10				1 PyBrop 2 100%, 33% 3 241, 211

QA

00035

11				1 PyBrop 2 91%, 29% 3 294, 264
12		NH_3		1 PyBrop 2 100%, 38% 3 183, 153
13				1 PyBrop 2 86%, 64% 3 197, 167
14				1 PyBrop 2 81%, 68% 3 211, 181
15				1 PyBrop 2 75%, 39% 3 251 221
16				1 PyBrop 2 33%, 95% 3 273, 243
17				1 PyBrop 2 82%, 47% 3 265, 235
18				1 PyBrop 2 74% 37% 3 259 229
19				1 PyBrop 2 87%, 86% 3 211, 181

EJEMPLO PREPARATIVO 20

5

Paso A

Acido 3- Nitrosalicilico (500 mg, 2.7 mmol), DCC (563 mg) y acetato de etilo (10 mL) fueron combinados y agitados durante 10 minutos. Se agrego N,N- Dimetil- 1,3-
10 propanodiamina (0.34 mL) y la suspension resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El sólido fue filtrado y agitado con 1N HCl. Después de la filtración de la mezcla resultante, el filtrado acuoso fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

Paso B

15 La solución ácida acuosa del paso A fue agitada con 10% Pd/C bajo una atmosfera de hidrogeno durante la noche. La mezcla de reaccion fue filtrada a traves de Celite, el filtrado fue evaporado *al vacio*, y el residuo resultante purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice 4% MeOH/CH₂Cl₂ saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto deseado (183 mg, 29%, MH⁺=238).

20

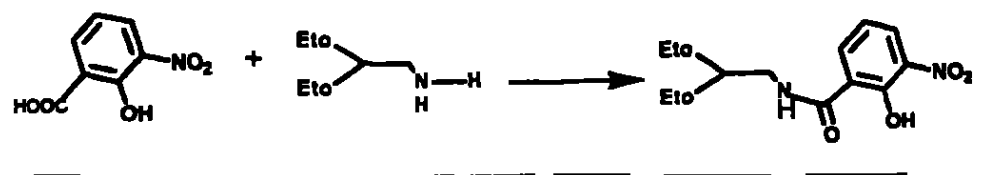
Siguiendo el procedimiento de dos pasos divulgado en el ejemplo preparativo 20 pero utilizando el ácido carboxílico y la amina listada en la Tabla II a continuación, se obtuvieron los productos.

Tabla II

Ej prep	Acido carboxílico	Amina	Producto	1 % de rendimiento 2 MH ⁺
21				1 39% 2 238
22				1 19 2 266
23				1 29% 2 280
24				1 52% 2 238

5

EJEMPLO PREPARATIVO 25

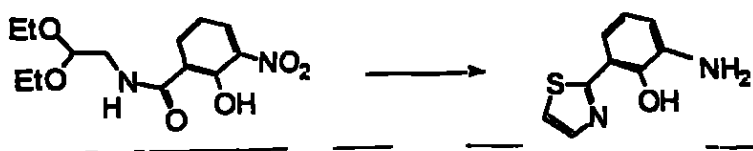


10

Paso A

Se hicieron reaccionar 2,2- dietoxi- etilamina (4 2 mL) y ácido 3- hidroxí- 4- nitrobenzoico (5g) segun el procedimiento divulgado en el ejemplo preparativo 2, Paso A (40% de rendimiento, $MH^+ = 299$)

5



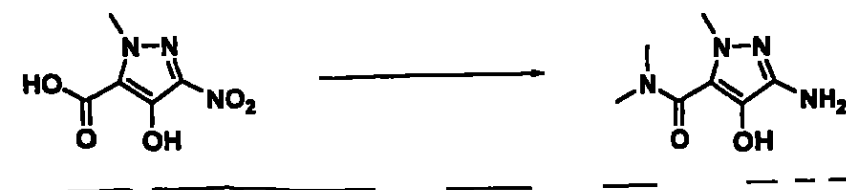
Paso B

10 El producto del paso A (806 mg) y P_4S_{10} (1 5 g) fueron calentados a $130^\circ C$, luego enfriados inmediatamente a temperatura ambiente. Se agrego agua y la mezcla resultante fue filtrada. El filtrado fue extraido con acetato de etilo y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ anhidro, filtrado y concentrado *al vacio*. La purificación del residuo mediante cromatografía de placa preparativa (gel de sílice, 2% $MeOH/CH_2Cl_2$) proporcionó el

15 producto (90 mg, 15%)

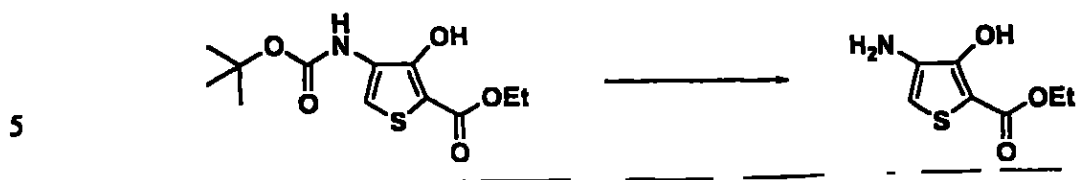
EJEMPLO PREPARATIVO 26

20



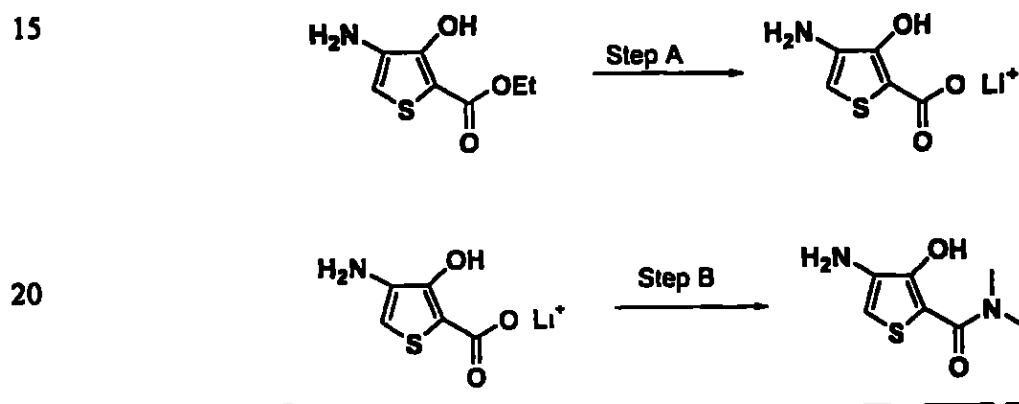
El ácido carboxílico como se describe en la literatura (Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 1986, 328- 330 [*Chemistry de Heterocyclic Compounds* 1986, 22, 265- 267] es acoplado con dimetilamina y el sustituyente nitro es reducido segun el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 2, para obtener el producto pirazol mostrado

EJEMPLO PREPARATIVO 27



El compuesto aminotiofeno-BOC (tal como se preparó en la literatura [*J Org Chem* 1985, 50, 2730- 2736]) es tratado con HCl en dioxano o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano según los procedimientos conocidos en el estado de la técnica para obtener el producto tiofeno mostrado

EJEMPLO PREPARATIVO 28

**Paso A**

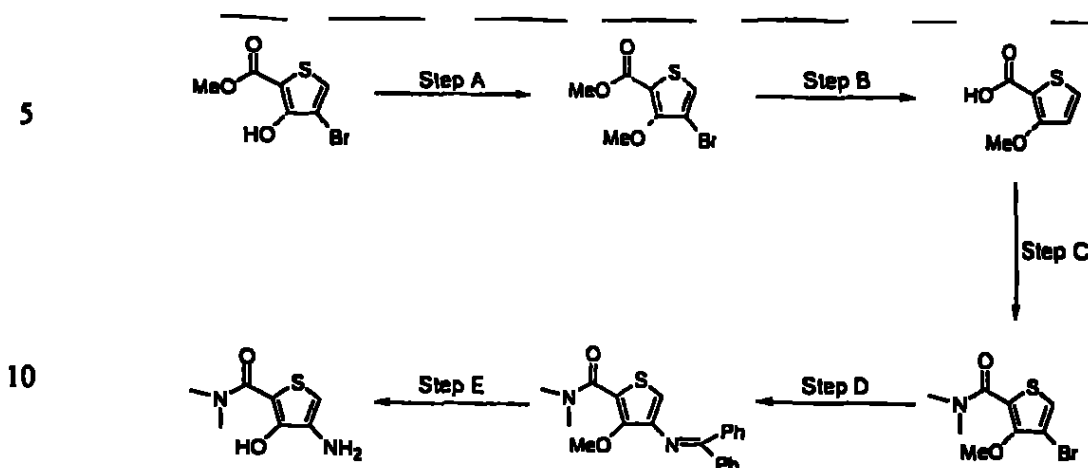
25 El compuesto del título del ejemplo preparativo 27 es tratado con hidróxido de litio en un solvente apropiado según los procedimientos bien establecidos en el estado de la técnica para obtener el intermedio de carboxilato de litio mostrado

Paso B

00.00/99

El carboxilato de litio preparado como se describió en el paso A anterior es acoplado con dimetilamina según el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 2, para obtener el producto tiofeno mostrado

EJEMPLO PREPARATIVO 29



Paso A

15 Se disolvió Metil- 3- hidroxil- 4- bromo- 2- tiofencarboxilato (10 0 g, 42 2 mmol) en 250 mL de acetona. Se agregó carbonato de potasio (30 0 g, 217 4 mmol) seguido por una solución de yodometano (14 5 mL, 233 0 mmol). La mezcla fue calentada hasta reflujo y continuada durante 6h. Después de enfriada hasta temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada, el material sólido fue enjuagado con acetona (~200 mL). El filtrado y enjuague fueron concentrados bajo presión reducida hasta un sólido, secados adicionalmente al vacío, produciendo 13 7 g (100%) de metil- 3- metoxil- 4- bromo- 2- tiofencarboxilato (MH+≈251 0).

20

Paso B

25 Metil- 3- metoxil- 4- bromo- 2- tiofencarboxilato (13 7 g), disponible a partir del paso A, se disolvió en 75 mL de THF, y se agregó con una solución acuosa de hidróxido sodio 1 0 M (65 mL, 65 0 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 0 M se agregó por goteo a la mezcla hasta obtener un pH de aproximadamente 2. La mezcla ácida fue extraída con CH₂Cl₂ (100 mL x 2,50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (40

30

mL), secados con Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida hasta un sólido, 10.0 g (100%, sobre dos pasos) de ácido 3- metoxi- 4- bromo- 2- tiofencarboxílico ($\text{MH}^+ = 237.0$)

Paso C

5 A una solución agitada del ácido 3- metoxi- 4- bromo- 2- tiofencarboxílico (6.5 g, 27.4 mmol) en 140 mL de CH_2Cl_2 , obtenida a partir del paso B, se agregó hexafluorofosfato de bromo tripirrolidinofosfonio (PyBrop, 12.8 g, 27.5 mmol), una solución 2.0 M de dimetilamina en THF (34.5 mL, 69.0 mmol), y diisopropiletilamina (12.0 mL, 68.7 mmol). Después de 3 días, la mezcla fue diluida con 100 mL de CH_2Cl_2 , y
10 lavada con una solución acuosa de hidróxido sodico 1.0 M (30 mL x 3) y salmuera (30 mL). La solución orgánica fue secada con Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada a un aceite. El producto del aceite crudo fue purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 - hexanos (1:1, v/v). La remoción de los solventes proporcionó un sólido, secado adicionalmente al vacío, produciendo 6.76 g (93 %) de N,N'- dimetil- 3- metoxi- 4-
15 bromo- 2- tiofencarboxamida ($\text{MH}^+ \approx 265.0$, $\text{M}+2 \approx 266.1$)

Paso D

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos secado en horno fue equipado con un condensador de reflujo, cargado secuencialmente con acetato de paladio (95 mg, 0.42 mmol), (R)- 2,2 - bis (difenilfosfino)- 1,1 - binaftilo (BINAP) (353 mg, 0.57 mmol),
20 carbonato de cesio (9.2 g, 28.33 mmol), y N, N- dimetil- 3- metoxi- 4- bromo- 2- tiofencarboxamida (3.74 g, 14.2 mmol, del paso C). La mezcla sólida fue lavada con nitrógeno ("degasificada por medio de vacío / rellena con nitrógeno", tres ciclos). Se agregó tolueno (95 mL) a la mezcla sólida seguido por amina de benzofenona (3.6 mL, 21.5 mmol). La mezcla fue calentada hasta reflujo y continuada durante 10 h. Se agregó un
25 segundo lote de acetato de paladio (95 mg, 0.42 mmol) y (R)- BINAP (353 mg, 0.57 mmol) en 5 mL de tolueno. El reflujo continuó durante 14 h. Se agregó el tercer lote de acetato de paladio (30 mg, 0.13 mmol) y (R)- BINAP (88 mg, 0.14 mmol), y la reacción continuó a 110°C durante 24 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con éter (50 mL), filtrada a través de una capa de Celite, enjuagando con éter. El filtrado y el enjuague
30 fueron concentrados bajo presión reducida a un aceite, el cual fue purificado dos veces

mediante cromatografía en columna utilizando CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2 - MeOH (200 1) como eluyentes. La remoción de los solventes proporcionó 4.1 g (79%) del producto difenilimina de amido- tiofeno como un sólido ($\text{MH}^+ = 365$ 1)

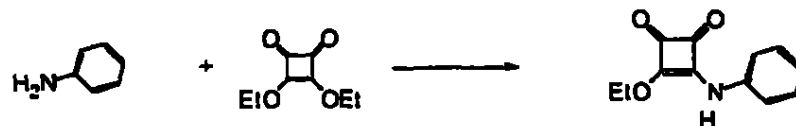
5

Paso E

A una solución agitada de imina de tiofeno (5.09 g, 13.97 mmol), obtenida del paso D, en 140 mL de CH_2Cl_2 a -78°C se agregó por goteo una solución 1.0 M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 . La mezcla fue agitada durante 3 h mientras la temperatura del baño de enfriado se incrementó lentamente desde -78°C hasta -15°C . Se agregó 10 mL de H_2O , la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, luego las dos capas fueron separadas. La capa orgánica (como A) fue extraída con H_2O (30 mL x 2). La capa acuosa y los extractos acuosos fueron combinados, lavados con CH_2Cl_2 (30 mL), y ajustados a pH ~ 8 utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución acuosa neutralizada fue extraída con CH_2Cl_2 (100 mL x 3), los extractos fueron lavados con salmuera, secados con Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida hasta un sólido, 1.49 g de N, N - dimetil- 3- hidroxil- 4- amino- 2- tiofenocarboxamida (primer producto). La capa orgánica A separada antes y el lavado orgánico fueron combinados, agitados con 30 mL de una solución acuosa 1.0 M de HCl durante 1 h. Las dos capas fueron separadas, la capa acuosa fue lavada con CH_2Cl_2 (30 mL) y ajustada a pH ~ 8 utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la capa orgánica separada y el lavado orgánico fueron combinados como capa orgánica B. La solución acuosa neutralizada fue extraída con CH_2Cl_2 (30 mL x 4), los extractos fueron lavados con salmuera, secados mediante Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida para proporcionar 0.48 g de un sólido como el segundo producto del compuesto del título. La capa orgánica B anterior fue lavada con salmuera, y concentrada a un aceite, el cual fue separado mediante TLC preparativo (CH_2Cl_2 - MeOH = 50 1) para proporcionar 0.45 g de un sólido como el tercer crop del producto del título. El rendimiento total del producto, N,N - dimetil- 3- hidroxil- 4- amino- 2- tiofencarboxamida, es 2.32 g (89%) ($\text{MH}^+ = 187$ 0).

EJEMPLO PREPARATIVO 30

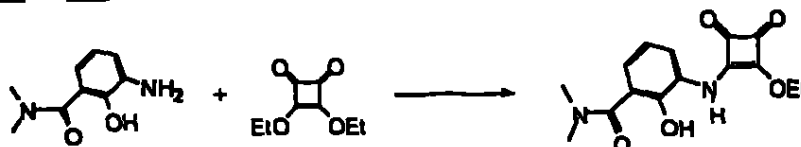
30



5 Anilina (12 mL) disuelta en EtOH absoluto (150 mL) fue agregada por goteo durante 6 horas a una solución etanólica agitada de dietilescuarato (20 g) a 0°C. Después agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacio*. El residuo resultante fue lavado con EtOH frío y éter para proporcionar el producto anterior (23.5 g, 92%, MH⁺ = 218).

10

EJEMPLO PREPARATIVO 31



15

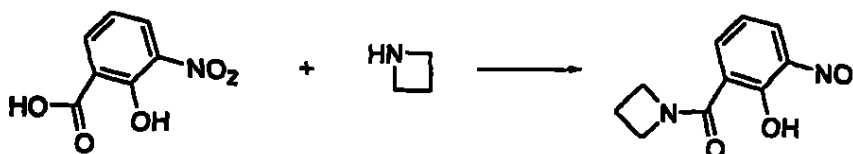
El compuesto del ejemplo preparativo 19 (14.6 g) disuelto en EtOH absoluto (100 mL) fue agregado por goteo durante 4 horas a una solución etanólica agitada de dietilescuarato (19 mL, 128 mmol). Después de 5 días, la mezcla de reacción fue concentrada *al vacio*, y el residuo resultante purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto (65%, MH⁺ = 305, mp = 178.6°C).

20

EJEMPLO PREPARATIVO 32

Paso A

25



30 Se disolvió ácido 3-Nitrosalícílico (1.0 g, 5.5 mmol) en acetato de etilo (20 mL). Se agregó 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0.568 g, 2.8 mmol) y la mezcla fue agitada durante aproximadamente 10 minutos y enfriada a 0°C. Durante este tiempo se formó un

precipitado Se agregó azetidina (0.39 mL, 5.8 mmol) y la reacción fue agitada durante la noche y dejada calentar a temperatura ambiente Después de este tiempo la reacción fue enfriada a 0°C y filtrada El sólido recolectado fue lavado con acetato de etilo frío El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía en columna (80%

5 EtOAc/Hex) para proporcionar el producto (476 mg, 39.0%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 12.88 (m, 1H) ppm

10 **Paso B**



15

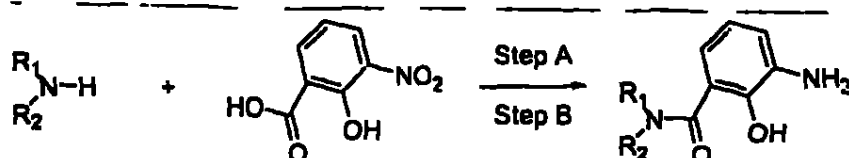
El compuesto nitro del ejemplo preparativo 32 Paso A fue disuelto en metanol (25 mL) y agitado con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado *al vacío* para proporcionar el producto (344 mg, 90%)

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (m, 2H), 4.57 (bs, 4H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 12.71 (bs, 1H) ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 33

25

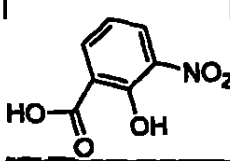
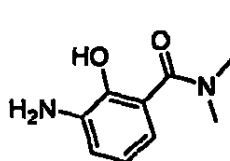
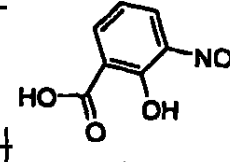
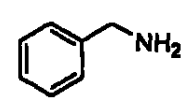
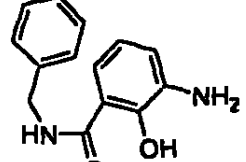
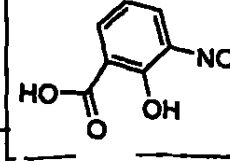
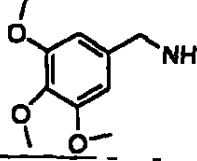
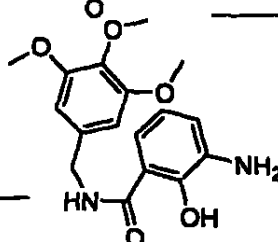
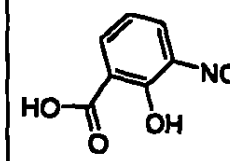
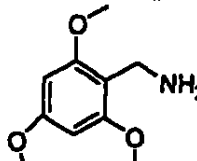
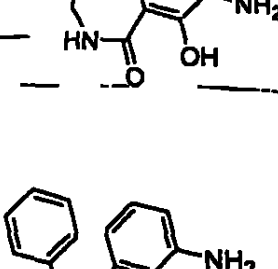
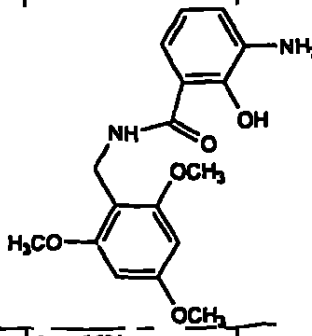
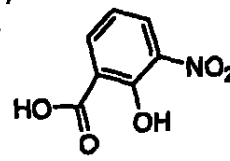
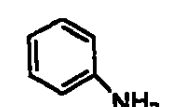
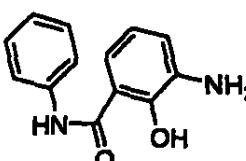
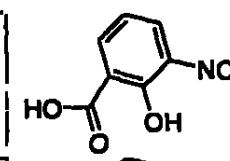
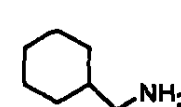
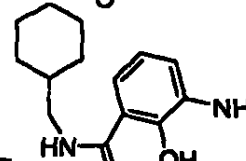
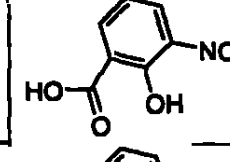
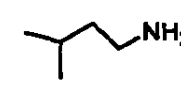
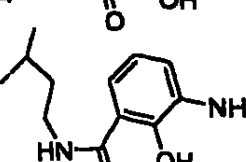
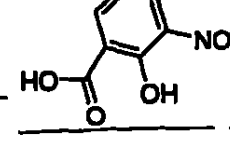
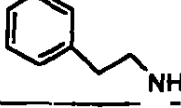
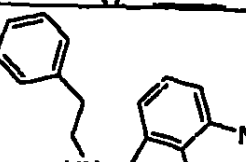


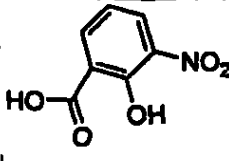
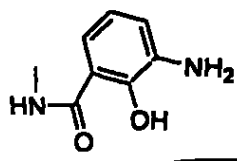
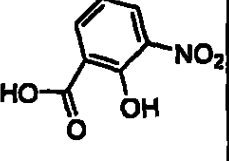
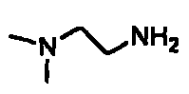
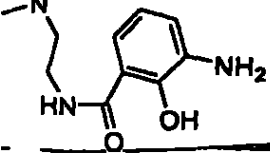
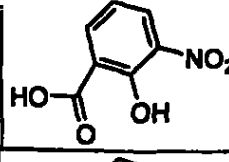
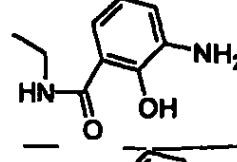
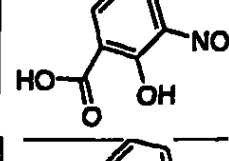
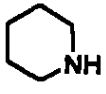
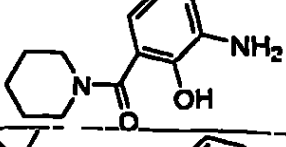
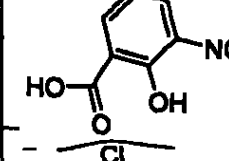
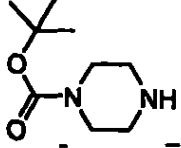
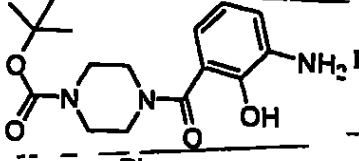
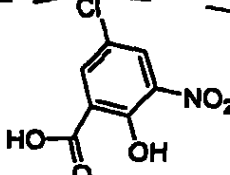
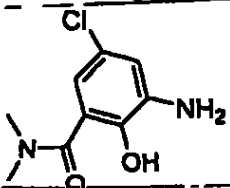
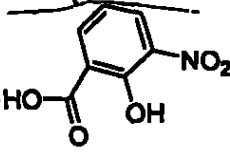
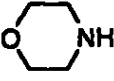
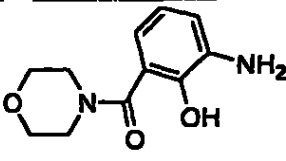
30

Siguiendo el procedimiento de dos pasos divulgado en el ejemplo preparativo 32 pero utilizando el ácido carboxílico y la amina listada en la Tabla III a continuación, se obtuvieron los productos

5

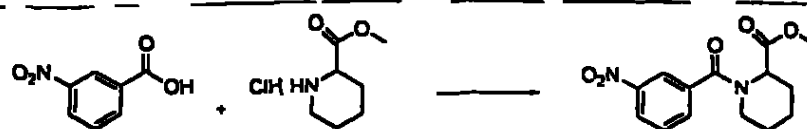
Tabla III

Ej Prep	Acido carboxílico	Amina	Producto	1 % de rendimiento
33		2M dimetilamina en THF		1 75%
34				1 70%
35				1 68%
36				
37				1 66%
38				1 60%
39				1 51%
40				1 97%

41		2M methylamine in THF		1 90%
42				1 81%
43		2M ethylamine in THF		1 64%
44				1 26%
45				1 19%
46		2M dimethylamine in THF		1 85%
47				1 39%

EJEMPLO PREPARATIVO 48

5 Paso A



Se combinó ácido 3- Nitrobenzoico (1 004 g, 6 0 mmol) con N,N-diisopropiletilamina (6 25 mL, 36 0 mmol) en diclorometano (60 mL) Se agregó hexafluorofosfato de bromo- tris- pirrolidino- fosfonio (PyBrOP), (2 80 g, 6 0 mmol) a la solución y la mezcla fue agitada durante diez minutos Se agregó hidrocloreuro de metilpicolinato (1 08 g, 6 0 mmol) a la mezcla y la reacción fue agitada durante la noche Después de este tiempo la reaccion fue concentrada y el producto fue aislado mediante cromatografía en columna (1 9 EtOAc/DCM) El producto fue aislado como un sólido amarillo y utilizado sin sin purificacion posterior (1 66 g, 95%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1 46 (m, 2H), 1 65 (m, 1H), 1 90 (m, 2H), 2 39 (m, 1H), 3 32 (m, 1H), 3 53 (m, 1H), 3 81 (s, 3H), 5 50 (m, 1H), 7 62 (m, 1H), 7 78 (m, 1H), 8 31 (m, 2H) ppm

Paso B

15

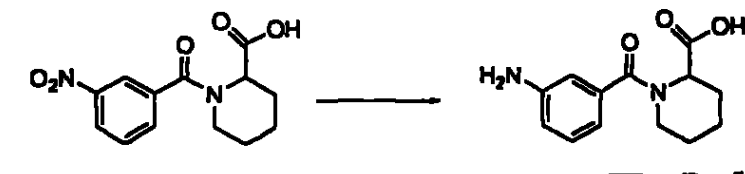


Se disolvio ester metilico (1 79 g, 6 1 mmol) en dioxano/agua (20 mL/15 mL) a temperatura ambiente Se agrego hidróxido de litio (0 258 g, 6 2 mmol) a la solución Después de pocas horas se agrego más hidróxido de litio (0 128 g, 3 0 mmol) y la reacción fue agitada durante otra hora Después de este tiempo la reacción fue concentrada y luego absorbada en agua La solución fue extraída dos veces con éter La fase acuosa fue luego acidificada y extraída tres veces con acetato de etilo Las fracciones orgánicas fueron luego secadas sobre sulfato sodico, filtradas y concentradas El producto fue aislado mediante cromatografía en columna (95% EtOAc/Hex, 0 05% HOAC) para proporcionar el producto (1 66 g, 98%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1 49 (m, 2H), 1 68 (m, 1H), 1 82 (m, 2H), 2 44 (m, 1H), 3 32 (m, 1H), 3 58 (m, 1H), 5 57 (m, 1H), 7 65 (m, 1H), 7 80 (m, 1H), 8 32 (m, 2H), 10 04 (bs, 1H ppm)

Paso C

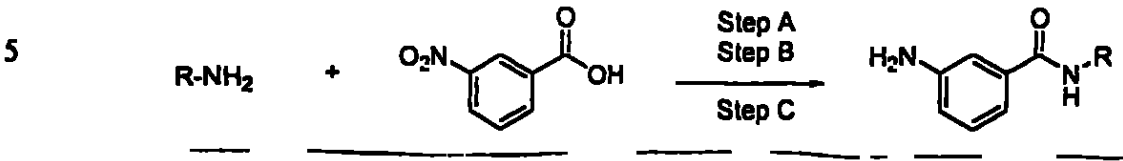
5



El compuesto nitro fue disuelto en un exceso de metanol (20 mL) y cubierto por una
capa de argon. Se agregó paladio al 5% sobre carbono (catalítico) y se fijó al matraz un
10 globo de hidrógeno. La atmósfera del sistema fue purgada al vacío y reemplazada con
hidrógeno. Este paso fue repetido un total de tres veces. La reacción fue luego agitada bajo
hidrógeno durante la noche. Después de este tiempo el globo fue removido y la solución fue
filtrada a través de Celite seguido por varios enjuagues con metanol. El filtrado fue
concentrado y secado sobre la línea de vacío para proporcionar el producto de anilina
15 deseado (1.33 g, 90%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 2.33 (m, 1H),
3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.12 (bs, 2H), 6.75 (m, 2H), 7.12 (m, 1H) ppm,
Espectrometría de masa, calculado 248, encontrado 249.1 ($\text{M}+1$) $^+$

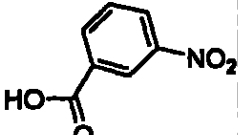
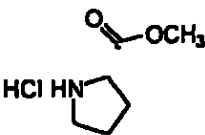
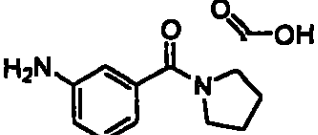
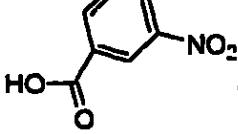
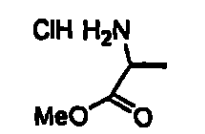
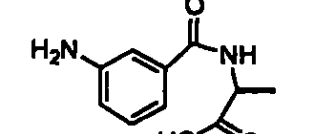
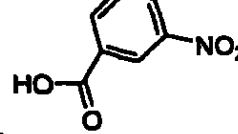
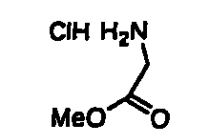
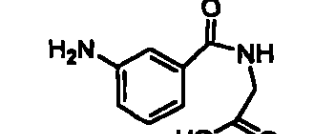
EJEMPLO PREPARATIVO 49- 51



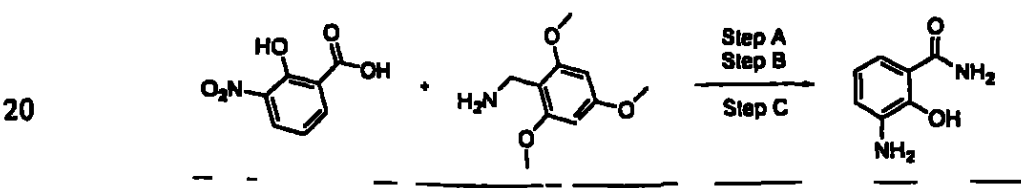
10 Siguiendo el procedimiento de tres pasos divulgado en el ejemplo preparativo 48 pero utilizando el ácido carboxílico y la amina listada en la Tabla IV a continuación, se obtuvieron los siguientes productos

Tabla IV

15

Ej Prep	Acido carboxílico	Amina	Producto	1 % de rendimiento
49				43%
50				36%
51				76%

EJEMPLO PREPARATIVO 52



Paso A

Se combinó ácido 3- Nitrosalicílico (2 00 g, 10 9 mmol) con con 1,3-
 diisopropilcarbodiimida (1 71 mL, 10 9 mmol) y 4- (dimetilamino)piridina (catalítica) en
 diclorometano (1520 mL) y se agito durante pocos minutos Se agrego hidrocloreuro de
 5 2,4,6- trimetoxibenzilamina(0 664 g, 2 8 mmol) junto con N,N- diisopropiletilamina (1 88
 mL, 10 8 mmol) La reacción fue agitada durante la noche Después de este tiempo la
 reacción fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna
 (1/1hexano/EtOAc) para proporcionar el producto (1 62 g, 41%)

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3 83 (m, 9H), 4 72 (d, 2H), 6 17 (s, 2H), 7 01 (m, 1H), 7 88
 (m, 1H), 8 18 (dd, 1H), 8 25 (dd, 1H)ppm Espectrometria de masa, calculada 362 11,
 encontrada 362 9 ($\text{M}+1$)⁺

Paso B

15 3- Nitrosalicílico- 2,4,6- trimetoxibencilamida (0 146 g, 0 4 mmol) del paso A
 anterior fue combinada con una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano (1 1, 5
 mL) La reacción fue agitada durante 45 minutos Después de este tiempo, TLC (30%E/H)
 indicó que no había material de inicio presente La reacción fue concentrada y secada sobre
 la línea de vacío El material fue purificado mediante cromatografía en columna (5%
 20 MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (0 06 g, 80%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7 16 (m, 1H), 8 28 (m, 1H), 8 49 (m, 1H), 12 26 (s, 1H)ppm

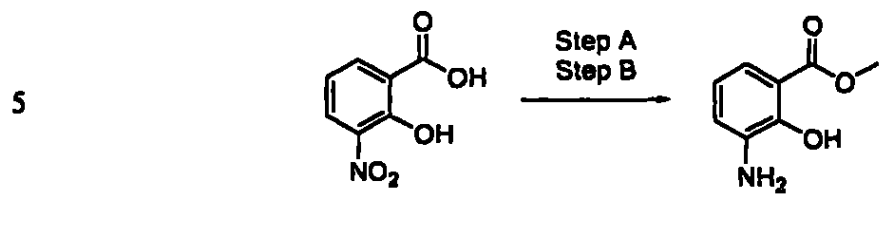
Paso C

25 El compuesto nitro (0 32 g, 1 6 mmol) del paso B anterior fue disuelto en un exceso
 de metanol (40 mL) y cubierto por una capa de argón Se agregó paladio al 5% sobre
 carbono (catalítico) y se fijo al matraz un globo de hidrógeno La atmósfera del sistema fue
 purgada al vacío y reemplazada con hidrógeno Este paso fue repetido un total de tres
 veces La reacción fue luego agitada bajo hidrógeno durante la noche Después de este
 30 tiempo el globo fue removido y la solución fue filtrada a través de Celite seguido por varios
 enjuagues con metanol El filtrado fue concentrado y secado sobre la línea de vacío para

.. ~~00112~~ ¹¹¹

proporcionar el producto de anilina deseado (0.17 g, 70%) ¹H NMR (300 MHz, d4-MeOH) δ 6.63 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.07 (d, 1H)ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 53



Paso A

Se combinó ácido 3- Nitrosalacilico (2 00 g, 10 9 mmol) con 1,3-
10 diisopropilcarbodiimida (1 71 mL, 10 9 mmol) y 4- (dimetilamino)piridina (catalítica) en
diclorometano (150 mL) Se agregó metanol y la reacción fue agitada durante 2 horas
Después de este tiempo la reacción fue concentrada y purificada mediante cromatografía en
columna (3/1 H/E) para proporcionar el éster metílico(0 32 g, 15%)

15 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3 92 (s, 3H), 7 11 (dd, 1H), 8 05 (d, 1H), 8 19 (d, 1H),
11 46 (s, 1H)ppm

Paso B

El compuesto nitro (0 32 g, 1 6 mmol) fue disuelto en un exceso de metanol (40
20 mL) y cubierto por una capa de argón Se agregó paladio al 5% sobre carbono (catalítico) y
se fijó al matraz un globo de hidrógeno La atmósfera del sistema fue purgada al vacío y
reemplazada con hidrógeno Este paso fue repetido tres veces La reacción fue agitada bajo
hidrógeno durante la noche Después de este tiempo el globo fue removido y la solución fue
filtrada a través de Celite seguido por varios enjuagues con metanol La filtración fue
25 concentrada y secada sobre la línea de vacío para proporcionar el producto de anilina
deseado (0 18 g, 68%)

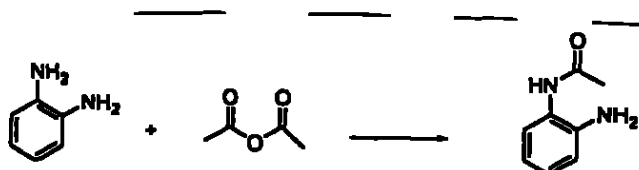
^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 3 92 (bs, 3H), 6 70 (dd, 1H), 6 89 (dd, 1H), 7 22 (d,
1H), 10 85 (bs, 1H)ppm

30

Espectrometría de masa calculada 167, encontrada 168 0 ($\text{M}+1$)⁺

EJEMPLO PREPARATIVO 54

5

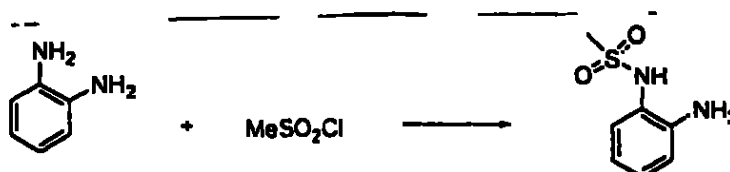


Se disolvió fenilendiamina (2.20 g, 20 mmol) en piridina (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se mezcló anhídrido acético (1.89 mL, 20 mmol) y diclorometano (10 mL) y se agregaron por goteo a la solución durante 15 minutos. La reacción fue agitada durante 1 hora a 0°C y calentada a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el solvente fue evaporado. El residuo fue destilado azeotrópicamente con tolueno y secado al vacío para proporcionar el compuesto anterior como un sólido (2.8 g, 93%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 1.5 (s, 3H), 4.80-5.05 (bs, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.20 (s, 1H) ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 55

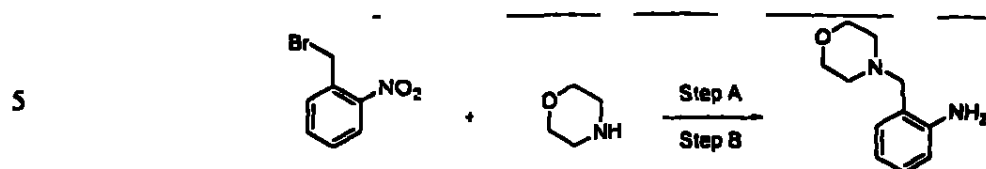
20



Se disolvió fenilendiamina (5.0 g, 46 mmol) en diclorometano (50 mL). Se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo (3.6 mL, 46 mmol) en diclorometano (50 mL) lentamente con agitación. Después de 16 horas, el precipitado fue filtrado y descartado. La solución restante fue evaporada para proporcionar el compuesto anterior como un sólido (5.5 g, 65%).

Espectrometría de masa, calculada 186.0, encontrada 186.9 (M+1)⁺

EJEMPLO PREPARATIVO 56



Paso A

10 Bromuro de 2- nitrobencilo (5 0 g, 0 0231 mmol), THF (50 mL) y morfolina (6 05 g, 0 0694 mmol) se agregaron a un tubo sellado La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante la noche La remoción del solvente, fue seguida por la adición de agua (400 mL) y la extracción con DCM (3x80 mL) La fase orgánica combinada fue secada sobre Na₂SO₄, concentrada y purificada mediante cromatografía en columna (25% EtOAc/HEX) para proporcionar el compuesto anterior (5 07 g, 99%)

15

¹H NMR (300 MHz, d- CHCl₃) δ 2 5 (m, 4H), 3 8 (m, 4H), 3 9(s, 2H), 7 5 (t, 1H), 7 7 (m, 2H), 7 9 (d, 1H)ppm

Paso B

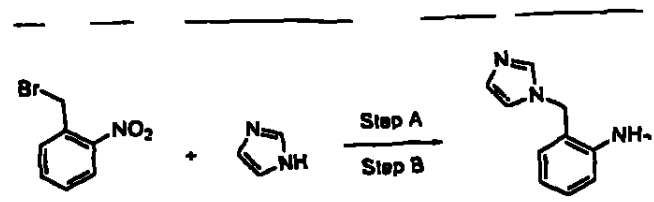
20 El compuesto nitro (4 57 g, 0 0206 mol) del paso A fue disuelto en metanol (100 mL) y agitado con PdC al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía en columna (EtOAc/HEX/Et₃N 20/60/1) para proporcionar el compuesto anterior (3 14 g, 79%)

25

¹H NMR (300 MHz, d- DMSO) δ 2 5 (m, 4H), 3 5 (s, 2H), 3 7 (m, 4H), 5 4 (s, 2H), 6 6 (t, 1H), 6 7 (d, 1H), 7 1 (m, 2H)ppm

30

EJEMPLO PREPARATIVO 57



5 Paso A

Bromuro 2- Nitrobencilo (5 0g, 0 0231mol), THF (50mL) e imidazol (4 72g, 0 0694mol) fueron agregados a un tubo sellado La mezcla de reaccion fue calentada hasta reflujo durante la noche El solvente fue evaporado para proporcionar un residuo el cual fue absorbido en agua (400mL) y extraido con EtOAc (3X80mL) Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na2SO4, concentradas en vacío para proporcionar el compuesto deseado 84 07g, 87%) g

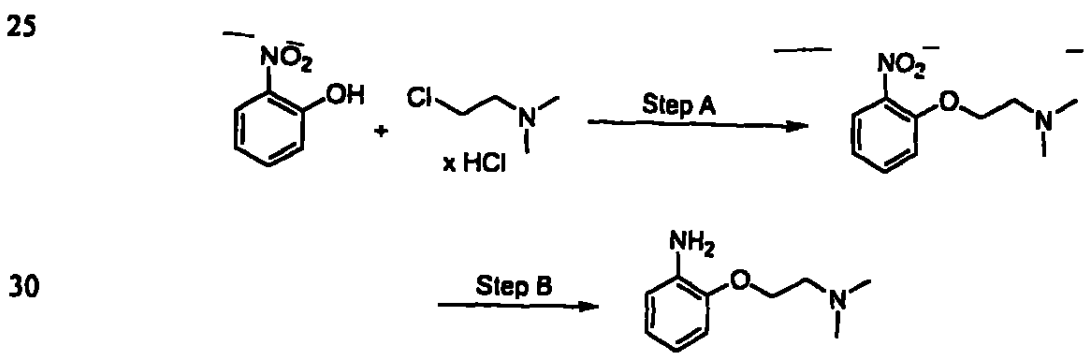
¹H NMR (300MHz, d- DMSO) δ 5 7 (s, 2H), 6 9(d, 1H), 7 1(d, 1H), 7 3(s, 1H), 7,7(t, 1H), 8 2(d, 1H)ppm

15 Paso B

El compuesto nitro (2 23g, 0 0110mol) del paso A fue disuelto en metanol(50mL)y agitado con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrogeno durante la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografia en columna (DCM/MeOH/Et3N 20/2/1) para proporcionar el compuesto anterior (1 77g,93%)

¹H NMR (300MHz, d- DMSO) δ 5 2 (s, 2H), 5 3(s, 2H), 6 6(t, 1H), 6 8(d, 1H), 6,9(d, 1H), 7 0(s, 1H), 7 1 (t, 1H), 7 2 (s, 1H), 7 8 (s, 1H)ppm

EJEMPLO COMPARATIVO 58



Paso A

2- Nitrofenol (4.32g, 30mmol) fue disuelto en EtOH (40mL) y luego se agrego a una solución de cloruro 2- (dimetilamino)etilico (5.56g, 34mmol) y DMF (10mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mayoría del solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo restante fue colocado en agua (400mL) y extraído con EtOAc (3x100mL). Subsecuentemente, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaOH al 5% (3x100mL) y secadas sobre sulfato sódico. La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna (10%MeOH/DCM) para proporcionar el producto (1.35g, 21%)

10

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 6H), 2.93 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H) ppm

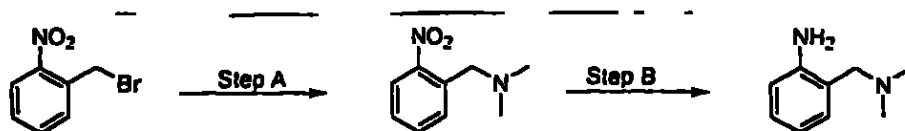
Paso B

El compuesto nitro (1.35g, 6.43mmol) del paso A se disolvió en MeOH (50mL) y se agitó con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno a 10 psi durante 3h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto anterior (980mg, 85%) después de la cromatografía en columna (CDM/MeOH/ NH_4OH)=20/1/0.1)

20

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 6H), 2.95 (t, 2H), 3.60 (bs, 2H), 4.21 (t, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.95 (m, 2H) ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 59



5

Paso A

El bromuro 2- Nitrobencilo (2 0g, 9 3mmol) se disolvió en DCM (50mL) Después de la adición de dimetilamina (2 0N en THF, 9 3 mL,18 6mmol), la mezcla de reacción fue agitada durante la noche Subsecuentemente, la mezcla fue colada en agua (200mL) y extraída con DCM (3x100mL) Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico La solución fue concentrada al vacío para proporcionar el compuesto puro (540mg 32%) después de la cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH4OH=20/1/0 1)

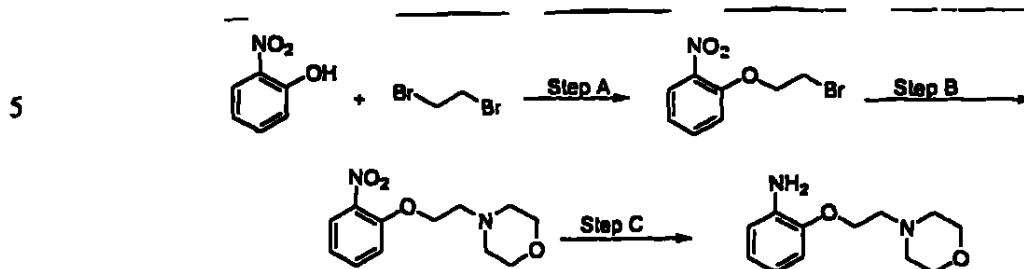
¹H NMR (300MHz, CDCl3)δ 2 36 (s, 6H), 3 73(s, 2H), 7 21(t, 1H), 7 37(d, 1H), 7,43(t, 1H), 7 52(d, 1H)ppm

Paso B

El compuesto nitro (1 35g, 6 43mmol) del paso B se disolvió en MeOH (50mL) y se agitó con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto anterior (400mg, ~80%) después de la cromatografía en columna (CDM/MeOH/NH4OH)=20/1/0 1)

¹H NMR (300MHz, CDCl3)δ 2 32 (s, 6H), 3 62(s, 2H), 4 11(bs, 2H), 6 42(m, 2H), 6,85(m, 2H)ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 60



10 Paso A

2- Nitrofenol (5 0g, 36 0mmol) se colocó en agua (20mL) Después de la adición de NaOH (1 44g, 36 0mmol) y dibromoetileno (27 0g, 144 0mmol) La mezcla de reaccion fue sometida a reflujo durante 40h Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue colocada en agua (400mL) y extraída con EtOAc (3x100mL) subsecuentemente, las fases

15 organicas combinadas fueron lavadas con NaOH al 5% (3x100mL) y secadas sobre sulfato sódico La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografia en columna (75%EtOAc/Pentano)para proporcionar el producto (3 4g,38%)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)δ 3 79 (t, 2H), 4 57(t, 2H), 7 20(m, 2H), 7 65(dd, 1H), 7,97(d, 1H)ppm

20

Paso B

El nitrobromuro (1 7g, 6 9mmol)se disolvió en THF (20mL) Después de la adición de morfolina (1 81 mL, 20 7mmol), la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la

25 noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue colocada en agua (300mL) y extraída con DCM (3x100mL) Las fases organicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografia en columna (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH=20/1/0 1) para proporcionar el producto (1 73g, 99%)

30

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.74 (t, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.84 (t, 4H), 4.39 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H) ppm

Paso C

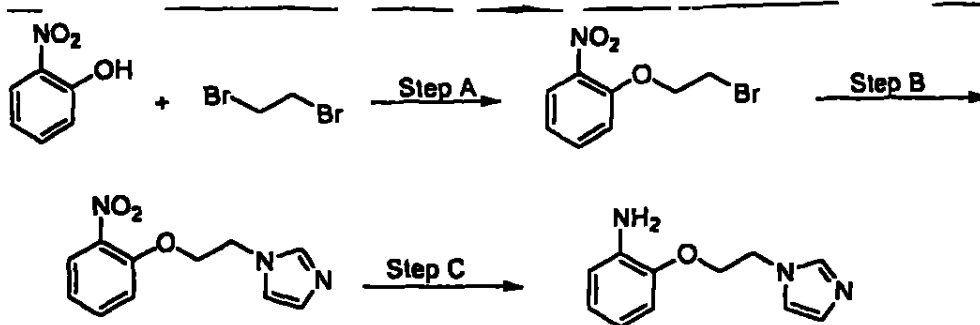
5 El compuesto nitro (1.71g, 6.78mmol) del paso B se disolvió en MeOH (50mL) y se agitó con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto deseado (1.43g, 95%) después de la cromatografía en columna (DCM/MeOH/ NH_4OH = 20/1/0.1).

10

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.71 (t, 4H), 2.92 (t, 2H), 3.84 (t, 4H), 4.00 (bs, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.82 (m, 2H), 6.94 (m, 2H) ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 61

15



20

Paso A

Esta reacción sigue al paso A del ejemplo preparativo 60

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.79 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H) ppm

25

Paso B

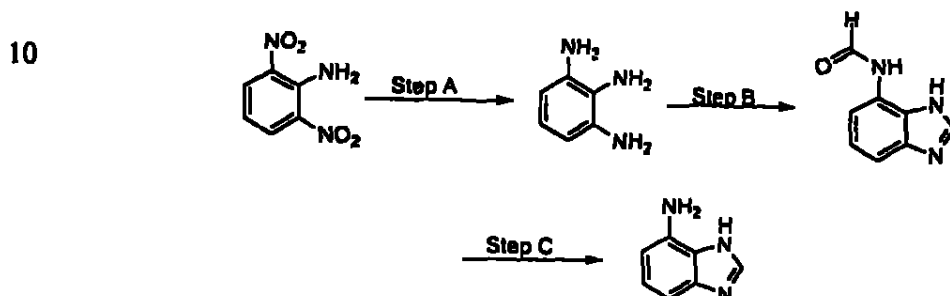
El nitrobromuro (1.7g, 6.9mmol) del paso A se disolvió en THF (20mL). Después de la adición de imidazol (1.41g, 20.7mmol), la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue colocada en agua (300mL) y extraída con CH_2Cl_2 (3x100mL). Las fases orgánicas

30

combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico. La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}=10/1/0.1$) para proporcionar el producto (25g, 78%)

- ¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.41 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (s+dd, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H) ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 62



Paso A

- 2,6-dinitroanilina (10.0g, 55.0 mmol) y dihidrato de cloruro estañoso (11.10g, 49.2 mmol) fueron disueltos en HCl concentrado. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 5 horas y luego dejada enfriar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, el precipitado fue filtrado y subsecuentemente disuelto en NaOH al 10% (50 mL). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo restante fue extraído con EtOAc (10x80mL). El solvente de los extractos combinados fue removido y el residuo resultante (2.5g crudo) fue utilizado en el paso B sin purificación posterior.
- 20

Paso B

- El material crudo del paso A fue disuelto en ácido fórmico al 96% (10 mL). Después de someter a reflujo durante 1 hora, la solución fue evaporada hasta sequedad. Después de adición de agua (10mL), el pH de la solución ácida fue ajustado a 7 utilizando solución de hidróxido de amonio concentrado. El precipitado resultante fue recolectado, secado, y utilizado en el siguiente paso sin purificación posterior.
- 25

Paso C

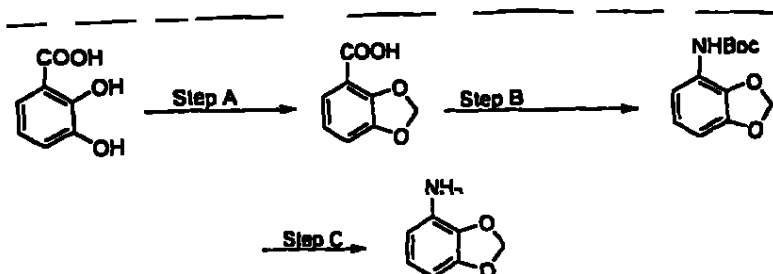
30

La amida formica cruda del paso B fue disuelta en HCl al 10% (25mL) y sometida a reflujo durante 30 minutos. La remoción del solvente fue seguida por la adición de NaOH al 10% (6mL). La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH = 5/1/0.1) para proporcionar el producto final (1.23 g, 18% en tres pasos).

¹H NMR (300MHz, d₅-DMSO) δ 3.8 (bs, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 6.99 (t, 1H),

EJEMPLO PREPARATIVO 63

10



Paso A

15

El ácido de 2,3- dihidroxibenzoico (15.0g, 97.3mmol) fue suspendido en agua (30mL). Después de adición de una solución de KOH (16.4g, 292mmol) en agua (70mL) se agregó diyodometano (8.1mL, 100.2mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 5 días hasta que casi todos los compuestos de diyodo desaparecieron. El resto de material de inicio de dihalógeno fue co- evaporado con agua. La solución fue acidificada con HCl concentrado para proporcionar un precipitado. El acetal crudo fue recolectado y recristalizado una vez a partir de EtOH para proporcionar cristales (7.0g, 43%).

20

¹H NMR (300MHz, d₆- DMSO) δ 6.21 (s, 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 13.07 (bs, 1H) ppm

25

Paso B

El material recristalizado (2.0g, 12.0mmol) del paso fue sometido a reflujo durante 10 minutos en una mezcla de dioxano (35mL) y tert- butanol (10min). Después la mezcla fue dejada enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron en un lote azida de difenilfosforilo (2.6mL, 12.0mmol) y DIEA (1.81mL, 13.0mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 8h y el dioxano fue removido bajo presión de reducida. La

30

mezcla de reaccion fue colocada en agua (200mL)y extraida con CH₂Cl₂ (3x 100mL) las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico La solución fue concentrada y finalmente purificada mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto (2 28g, 80%)

5

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)δ 1 44 (s,9H), 6 21(s, 2H), 6 56(m, 2H), 6 81(t, 1H), 7 23(s, 1H)ppm

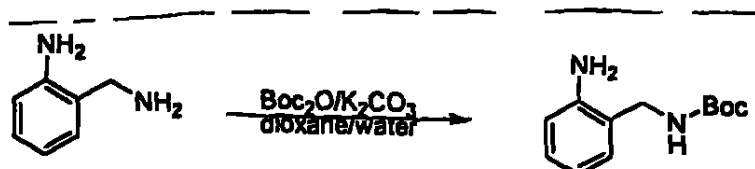
Paso C

- 10 El carbamato (2 28g, 9 6mmol)del paso B fue suspendido en ETOH (50mL) A la suspensión se agrego 5H HCl(50 mL) La agitación durante la noche produjo una solución pura El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en agua (200 mL) La solución fue neutralizada con KOH y luego extraida con EtOAc (3x100mL) Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sodico, concentrada y finalmente
- 15 purificada mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH=20/1/0 2)para proporcionar el producto deseado (1 05g, 80%)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)δ 3 48 (bs, 2H), 6 03(s, 2H), 6 43(d,1H), 6 46(d, 1H), 6 79(t, 1H)ppm

20

EJEMPLO PREPARATIVO 64



25

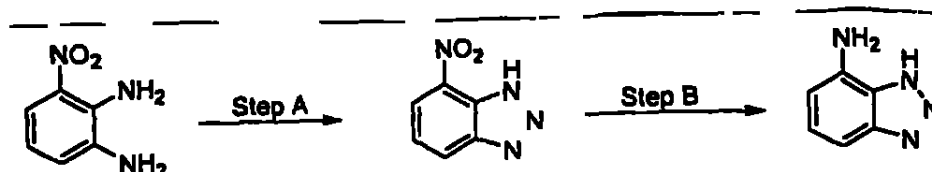
- La amina de 2- aminocencilo (5 0g, 41 0mmol) fue disuelta en una mezcla de dioxano/agua (30 mL cada uno) Después de adición de Boc- anhídrido (8 94g, 41 0mmol) y carbonato potasico (8 5g, 61 5mmol), la mezcla fue agitada durante la noche La solución fue
- 30 colocada en agua (300mL)y extraida con EtOAc (3x100mL) Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, concentradas, y finalmente purificadas

mediante cromatografía en columna (25%EtOAc/Pentano) para proporcionar el producto deseado 87 28g, 80%)

Espectrometria de masa calculada 222 1, encontrada 223 0 (M+1)⁺

5

EJEMPLO PREPARATIVO 65



10

Paso A

2,3- Diaminonitrofenol (4 0g, 26 1mmol) fue disuelto en AcOH (200mL) Después de adición de nitrato de sodio (2 25g, 32 7mmol), la mezcla de reacción fue calentada a 60°C durante 3h. El solvente fue removido bajo la presión reducida y el residuo fue colocado en agua (200 mL) y extraído con EtOAc (3x100mL) Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, concentradas, y finalmente purificadas mediante cromatografía en columna (50%EtOAc/Pentano) para proporcionar el producto deseado (3 42g, 80%)

20

H NMR (300MHz, d6- DMSO)δ 7 78(dd, 1H) 8 60(d, 1H), 8 73(d, 1H)ppm

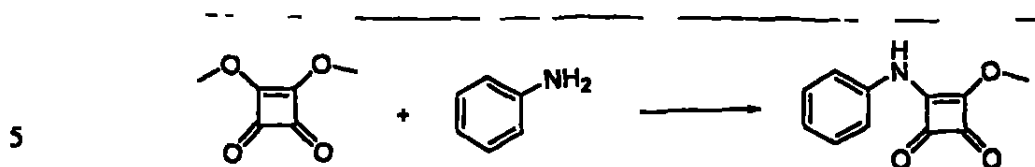
Paso B

El nitrotriazol (3 4g, 20 9mmol) del paso A fue disuelto en MeOH (50mL) y agitado con Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrogeno durante la noche La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y lavada completamente con MeOH Finalmente, el filtrado fue concentrado al vacio para proporcionar el compuesto deseado 82 38g, 85%)

25

H NMR (300MHz, d6- DMSO)δ 5 99(bs, 2H), 6 51(d, 1H), 6 93(d, 1H), 7 22(dd, 1H)ppm

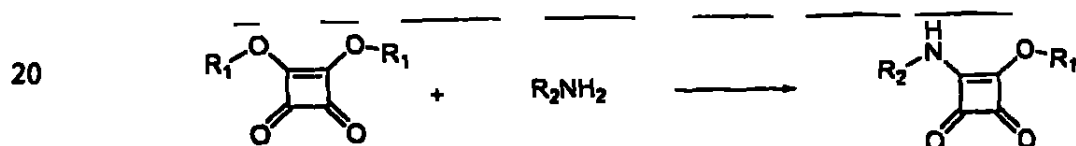
EJEMPLO PREPARATIVO 66



3,4- Dimetoxi- 3- ciclobutan- 1,2- diona (1 30g, 9 2mmol) fue disuelta en metanol Anilina (0 84mL, 9 2mmol) se agrego por goteo a la solución La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas Despues de este tiempo se formo un sólido el cual fue determinado como el producto deseado El sólido fue recolectado mediante filtración y secado al vacío (1 8g, 96%)

¹H NMR (300 MHz, d6- DMSO) δ 4 39 (s, 3H), 7 12 (m, 1H), 7 35 (m, 4H), 10 75 (bs, 1H)ppm

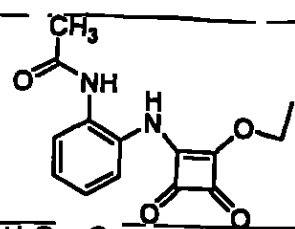
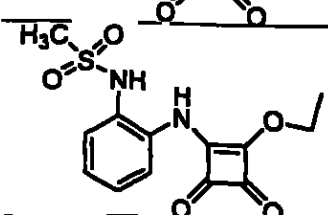
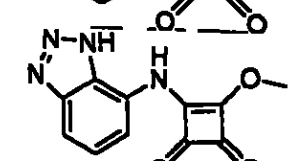
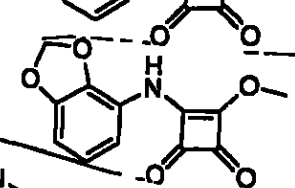
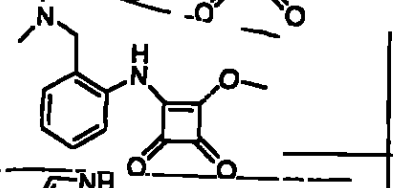
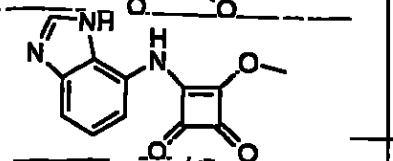
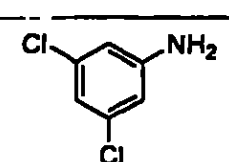
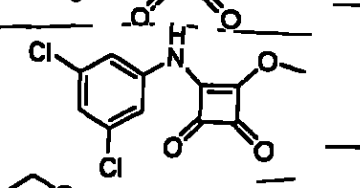
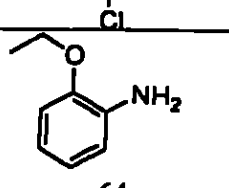
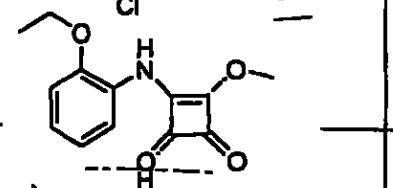
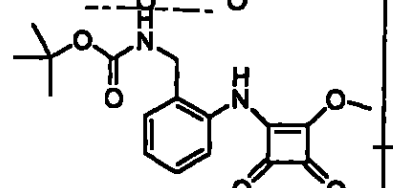
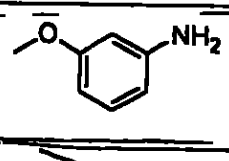
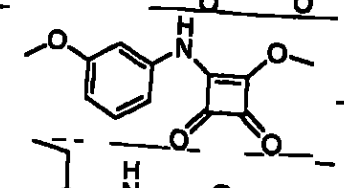
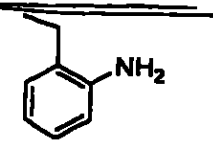
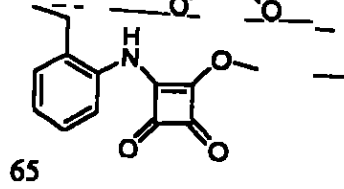
EJEMPLO PREPARATIVO 67- 83



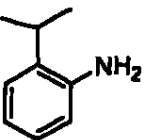
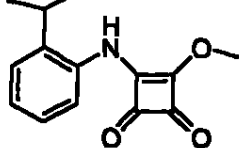
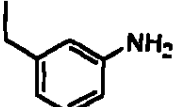
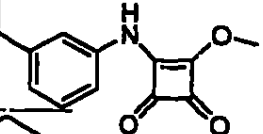
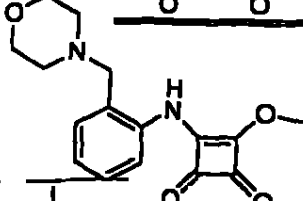
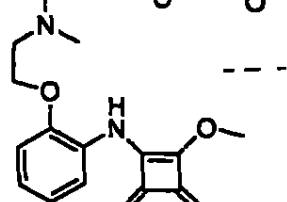
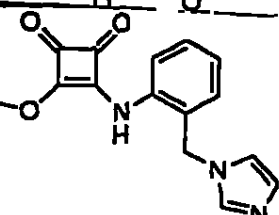
25 Siguiendo el procedimiento divulgado en ejemplo preparativo 66, pero utilizando el alcoxiescuerato y la amina o anilina (R2- NH2) listada en la tabla V a continuacion, se obtuvieron los siguientes productos

Tabla V

Ej Prep	R1	R2- NH ₂ o anilina del ej Preparativo	Producto	1 2	% rendimiento (M+1) ⁺
67	Et			1 2	95% 218 0

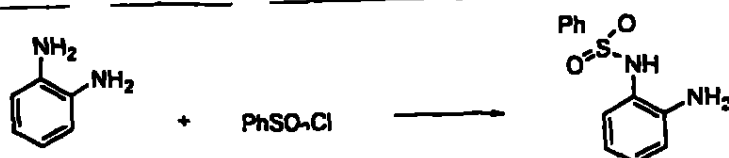
68	Et	54		1 95% 2 274 9
69	Et	55		1 50% 2 311 0
70	Me	65		1 77% 2 245 1
71	Me	63		1 82% 2 248 1
72	Me	59		1 71% 2 261 0
73	Me	62		1 73% 2 244 1
74	Me			1 62% 2 272 1
75	Me			1 78% 2 248 1
76	Me	64		1 78% 2 332 1
77	Me			1 87% 2 234 1
78	Me			1 85% 2 232 2

65

79	Me			1 85% 2 246 1
80	Me			1 80% 2 232 2
81	Me	56		1 82% 2 303 1
82	Me	58		1 68% 2 291 2
83	Me	57		1 73% 2 284 0

EJEMPLO PREPARATIVO 84

5



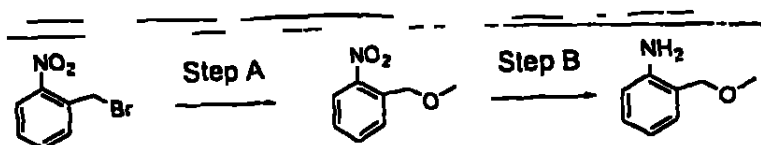
- 1,2- Fenilendiamina (5 0g, 0 0462mol) se disolvió en cloruro de metileno (125mL)
- 10 Se agrego por goteo cloruro de bencenosulfonilo (5 6mL, 0 0439mol) y la reacción fue agitada durante 72 horas Después de este tiempo, TLC (5% MeOH/DCM) indico que la reaccion estaba completa La reacción fue filtrada para remover cualquier material sólido y el soluto fue lavado con cloruro de metileno El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía en columna (3% MeOH/DCM) El producto deseado (2 28g,
- 15 0 0092mol, 20%) fue aislado como un solido

~~00123~~ 127

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.40 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.46 (m, 2H),
7.58(m, 1H), 7.68 (m, 2H)ppm

MS_APCI calculado 248.06, encontrado 248.9 (M+1)⁺

EJEMPLO PREPARATIVO 85



5

Paso A

Bromuro de 2- nitrobencilo (5 18g, 0 024mol)se disolvio en EtOH (25mL) NaOMe (11 0mL 25%wt en MeOH, 0 048mol) se agrego por goteo bajo atmósfera de argón

- 10 Después de agitar a temperatura ambiente durante 1h Se agrego una solución de carbonato de hidrogeno sódico saturado (200mL) La mezcla fue extraída con cloroformo (3x80mL) Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución de carbonato de hidrogeno sodico saturado (80mL), agua (80mL), salmuera (80mL) y secadas sobre sulfato de sodio Concentradas y purificadas mediante cromatografia en columna (20% EtOAc/HEX)proporcionando el compuesto deseado (3 70g, 92%)

¹H NMR (300MHz, d- CHCL3)δ 3 60(s, 3H), 4 95(s, 2H), 7 55(t, 1H), 7 78(t, 1H), 7 90(d, 1H), 8 20(d, 1H)ppm

Paso B

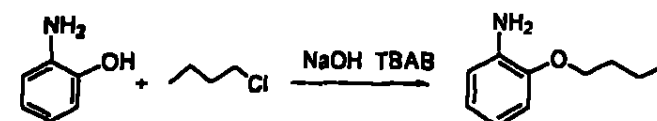
- 20 Una suspensión etanolica de Raney- Ni se agregó a una solución agitada del compuesto nitro (3 00g, 0 018mol) del paso A en EtOAc/EtOH (10mL/10mL) bajo una atmósfera de argón La mezcla fue sometida a reflujo durante la noche y luego filtrada a traves de Celite El filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografia en columna (25% EtOAc/HEX)para proporcionar el compuesto deseado (1 65g, 67%)

25

¹H NMR (300MHz, d- CHCL3)δ 3 45(s, 3H), 4 38(bs, 2H), 4 60(s, 2H), 6 82(t, 2H), 7 22(m, 2H)ppm
MS(MH⁺) 137 08, encontrado 137 9

30

EJEMPLO PREPARATIVO 86

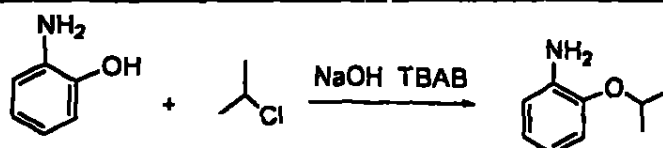


5 2- Aminofenol (1 26g, 0 012mol), hidróxido de sodio(1 84g, 0 046mol), y bromuro de tetrabutylammonio (0 19g, 0 58mmol) fueron mezclados a temperatura ambiente y agitados durante 10 minutos Se agrego 1- clorobutano (1 2mL, 0 012mol) y la mezcla fue calentada a 60°C durante 8 horas La mezcla fue purificada directamente mediante cromatografía en columna (25% etOAc/HEX) para proporcionar el compuesto deseado

10 (0 95g, 50%)

¹H NMR (300MHz, d- CHCL₃)δ 1 08(t, 3H), 1 62(m, 2H), 1 90(m, 2H), 4 05(t, 2H), 4 23(bs, 2H), 6 85(m, 4H)ppm

EJEMPLO PREPARATIVO 87



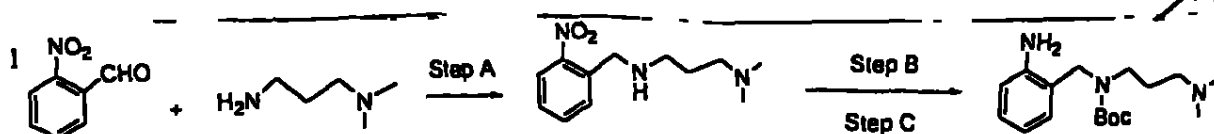
20 2- Aminofenol (5 0g, 0 046mol), hidróxido de sodio(7 33g, 0 0183mol), y bromuro de tetrabutylammonio (0 74g, 2 29mmol) fueron mezclados a temperatura ambiente y la mezcla fue agitada durante 10 minutos Se agrego 2- cloropropano (4 2mL, 0 046mol) y la mezcla fue calentada a 60°C durante 8 horas La mezcla fue purificada directamente mediante cromatografía en columna (25% etOAc/HEX) para proporcionar el compuesto

25 deseado (0 95g, 50%)

¹H NMR (300MHz, d- CHCL₃)δ 1 45(d, 6H), 4 03(bs, 2H), 4 60(m, 1H), 6 93(m, 4H)ppm
MS(MH⁺) 151 10, encontrado 152 1

EJEMPLO PREPARATIVO 89

30



5 Paso A

2-Nitrobenzaldehyde (2.0g, 0.0132mol), 1,2-dichloroethane (100mL) y 3-(dimetilamino)propilamina (1.83mL, 0.0145mol) fueron agitados durante 1h. Después de la adición de triacetoxiborohidruro sodio (4.20g, 0.0198mol), la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La adición de 1N NaOH (100mL) fue seguida por extracción de ETOAc (3x100mL) y secado sobre sulfato sódico. La solución fue concentrada y purificada mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/Et₃N 40/4/1) para obtener el compuesto deseado (1.62g, 52%).

¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.58(m, 2H), 2.20(s, 6H), 2.28(t, 2H), 2.58(m, 2H), 3.15(s, 1H), 4.00(s, 2H), 7.58(t, 1H), 7.78(m, 2H), 8.00(d, 1H) ppm

15 MS(MH⁺) 237.15, encontrado 238.2

Paso B

El compuesto nitró (1.62g, 0.0068mol) del paso A fue disuelto en THF (50mL) y agua (50mL). Se agregó dicarbonato di-tert-butilo (1.49g, 0.0068mol) y carbonato de sodio (1.44g, 0.0136mol) y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. La adición de agua (100mL), fue seguida por extracción con ETOAc (3x50mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, concentradas y purificadas mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₄OH 40/4/1) para obtener el compuesto deseado (1.38g, 60%).

25 ¹H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 1.40(d, 9H), 1.68(m, 2H), 2.18(s, 6H), 2.23(t, 2H), 3.32(d, 2H), 4.78(s, 2H), 7.42(d, 1H), 7.26(t, 1H), 7.83(t, 1H), 8.15(d, 1H)

MS(MH⁺) 337.20, encontrado 338.1

Paso C

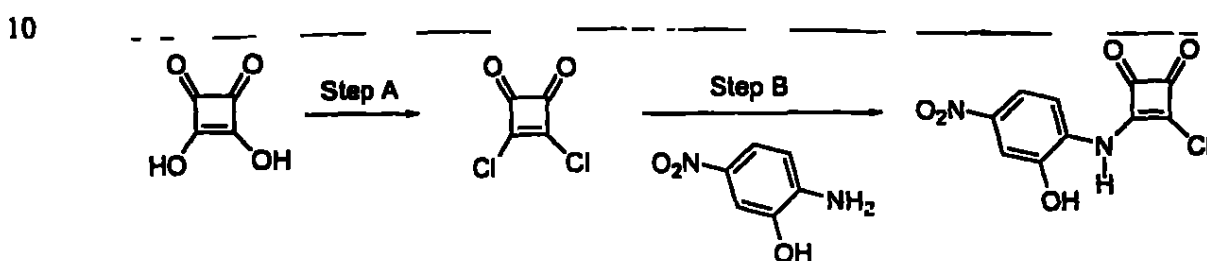
30 El compuesto nitró del paso B se disolvió en MeOH (25mL) y se agitó con una cantidad catalítica de Pd/C al 5% bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla

de reacción fue filtrada a través de Celite, el filtrado fue concentrado y purificado mediante cromatografía de columna (4%Et3N/EtOAc) para proporcionar el compuesto deseado (1 16g, 92%)

^1H NMR(300MHz, d- DMSO) δ 1 53(s, 9H), 1 62(m, 2H), 2 08(s, 6H), 2 20(t, 2H), 3 15(t, 2H), 4 33(s, 2H), 5 20(s, 2H), 6 58(t, 1H), 6 72(d, 1H), 7 03(m, 2H)ppm

MS(MH^+) 307 23, encontrado 308 1

EJEMPLO PREPARATIVO 90



Paso A

El ácido escuarico (1 14g, 10mmol) suspendido en cloruro de tionilo (8mL) y N,N-dimetilformamida (0 050mL) fue sometido a reflujo bajo argon durante 2 hr El solvente fue evaporado, y el residuo fue disuelto en eter dietilico y lavado con agua helada La fase éter fue secada con sulfato sódico y evaporada para proporcionar un aceite El aceite fue almacenado al vacio durante una hora

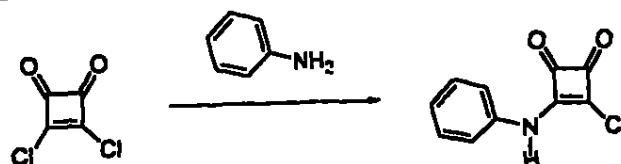
Paso B

El dicloruro del paso A se disolvió en 1,2- diclorobenceno (5mL) y mezclado con 2-amino- 5- nitrofenol (1 54g, 10mmol) Un precipitado formado después de 10 min La solución fue agitada durante 2 horas mas El sólido fue recolectado mediante filtracion y lavado con 1,2- diclorobenceno

^1H NMR(300MHz, CD3OD) δ 7 29(d, 1H), 7 87(m, 2H)ppm

MS- calculado 268 0, encontrado 267 0 (M- 1)

EJEMPLO PREPARATIVO 91



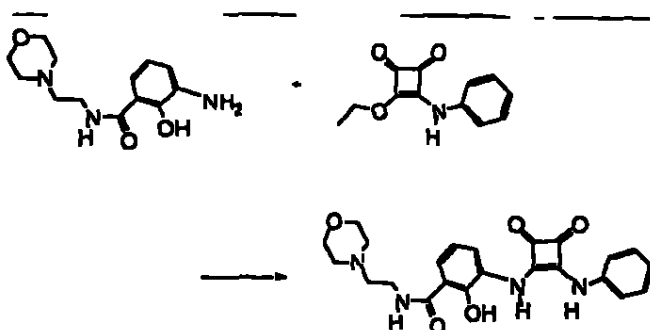
5

El dicloruro (1.13 g, 7.5 mmol) del ejemplo preparativo 90, Paso A se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y se enfrió a 0°C. Se disolvió anilina (0.697 mL, 7.5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se enfrió a 0°C y se agregó por goteo a la solución de dicloruro durante 10 min. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente mientras se agitó durante una hora. El solvente fue evaporado para proporcionar un sólido. El sólido fue absorbido en acetonitrilo, filtrado, y lavado con más acetonitrilo. Se recuperó un polvo (0.91 g, 59% de rendimiento).

Espectrometría de masa calculada 207.0, encontrada 209.2 ($M+2$)⁺

15

EJEMPLO 1



20

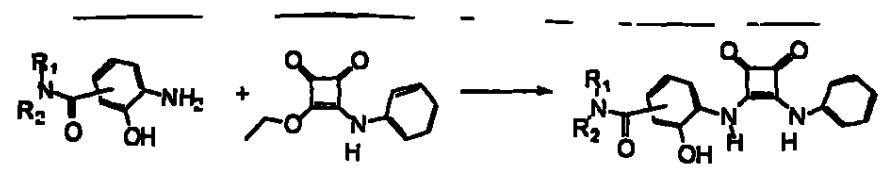
25

El producto del ejemplo preparativo 22 (93 mg), el compuesto de etoxiescuerato del ejemplo preparativo 30 (75 mg), trietilamina (0.12 mL) y etanol absoluto (5 mL) fueron calentados a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía de placa preparativa (gel de sílice, 8% MeOH/CH₂Cl₂ saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (51 mg, 34%,

30 $MH^+ = 437$)

EJEMPLO 2-27

5



10 Siguiendo el procedimiento descrito por el ejemplo 1, los productos listados en la tabla VI a continuacion son preparados utilizando la amina del ejemplo preparativo indicado (o la anilina comercialmente disponible ilustrada) y el escuerato de etoxilo del ejemplo preparativo 30

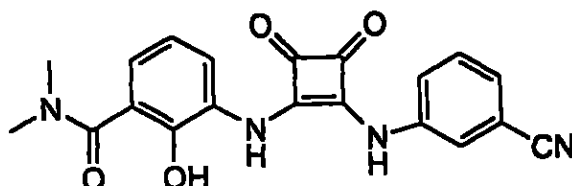
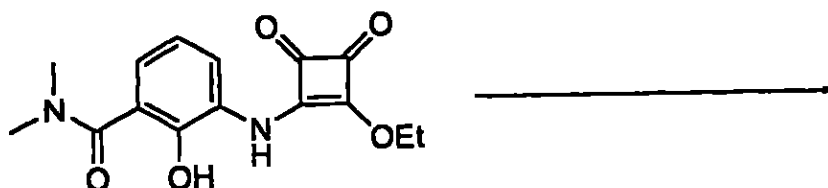
Tabla VI

Ejemplo	Amina del ej Preparativo	Producto	1	% rendimiento
			2	MH ⁺
			3	mp (°C)
2	3		1	39%
			2	378
			3	172 3
3	1		1	30%
			2	408
			3	180 8
4	4		1	23%
			2	408
			3	160 4
5	5		1	42%
			2	422
			3	172 3
6	6		1	51%
			2	422
			3	203 1
7	7		1	72%
			2	396
			3	180 6

8	8		1 80% 2 424 3 180 2
9	9		1 78% 2 382 3 154 6
10	10		1 1 21% 2 382 3 218 6
11	11		1 74% 2 435 3 186 3
12	20		1 74% 2 435 3 186 3
13	21		1 57% 2 409 3 176 8
14	23		1 75% 2 451 3 164 4
15	25		1 17% 2 364 3 292 7
16			1 43% 2 339
17	24		1 14% 2 409 3 175 2
18	12		1 81% 2 324 3 290 – 300
19	13		1 83% 2 338

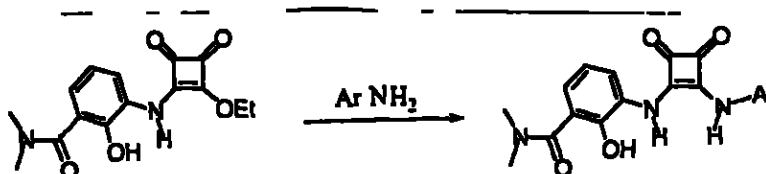
			3 >300
20	14		1 82% 2 352 3 >300
21			1 56% 2 325 3 298 7
22	15		1 60% 2 392 3 270 – 280
23	2		1 47% 2 420 3 255- 260
24	16		1 53% 2 414 3 275 – 280
25	17		1 62% 2 406 3 280 – 290
26	18		1 77% 2 400 3 270 – 280
27			1 61% 2 295 3 265 – 267

EJEMPLO 28



El compuesto del ejemplo preparativo 31 (100 mg), 3- amino benzonitrilo (78 mg), trietilamina (0.23 mL) y etanol absoluto (10 mL) fueron calentados a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío, diluida con 1N NaOH (aq) y lavada con diclorometano. La fase acuosa fue acidificada (1 M HCl), extraída con EtOAc, y la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% MeOH/CH₂Cl₂ saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (35 mg, 28%, MH⁺ = 377, mp = 135- 140°C).

EJEMPLOS 29- 37



Seguendo el procedimiento descrito para el ejemplo 28, utilizando las aminas aromáticas mostradas a continuación en cambio de 3- aminobenzonitrilo, se prepararon los productos listados en la tabla VII a continuación En algunos casos el producto se precipito a partir de la solución y se pudo aislar sin purificación posterior

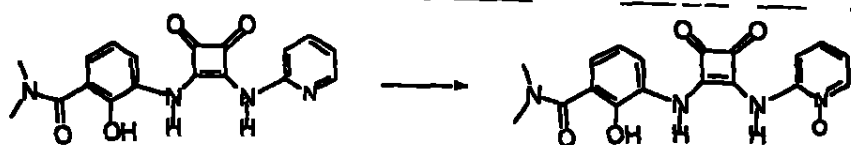
Tabla VII

Ejemplo	Amina aromática	Producto	1 2	% rendimiento MH ⁺
---------	-----------------	----------	--------	----------------------------------

			3 Mp (°C)
29			1 45 2 353 3 88 – 93
30			1 25 2 424 3 123 – 128
31			1 40 2 409 3 225 – 230
34			1 13 2 353 3 292 6
36			1 75 2 370 3 125 – 130
37			1 12 2 135 – 139 3 388

EJEMPLOS 38

5



10

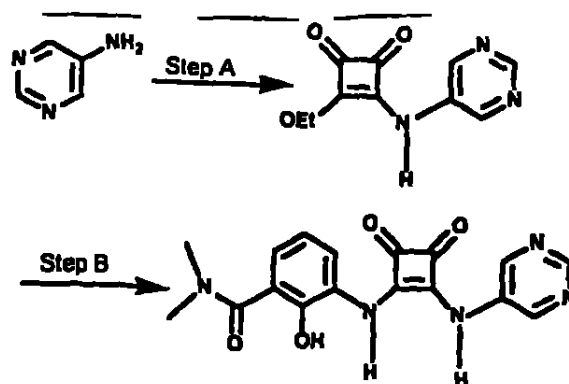
3-aminopiridina es oxidada segun el procedimiento conocido (Farmaco 1993, 48,857- 869) para obtener el N- oxido de piridilo resultante el cual es acoplado con el compuesto del ejemplo preparativo 31 segun el procedimiento descrito en el ejemplo 28 para proporcionar el compuesto deseado

EJEMPLO 39

5

3- aminopiridina es oxidada segun el procedimiento conocido (Chem Lett 1998, 8, 829, 830) para obtener el N- oxido de piridilo resultante el cual es acoplado con el compuesto del ejemplo preparativo 31 segun el procedimiento descrito en el ejemplo 28 para proporcionar el compuesto deseado

10

EJEMPLO 40

15

Paso A

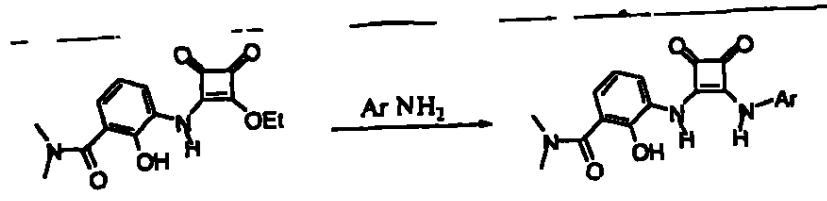
20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 30 utilizando la 3-aminopirazina comercialmente disponible en cambio de anilina, se obtuvo el etoxilo intermedio

Paso B

25 El etoxilo intermedio del paso A anterior es condensado con el compuesto del ejemplo preparativo 19 segun el procedimiento utilizado en elejemplo preparativo 1 para obtener el compuesto del titulo

EJEMPLO 41- 43

30



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, utilizando las aminas aromáticas mostradas a continuación en cambio de 3- aminopirazina, se pueden obtener los productos listados en la tabla VIII

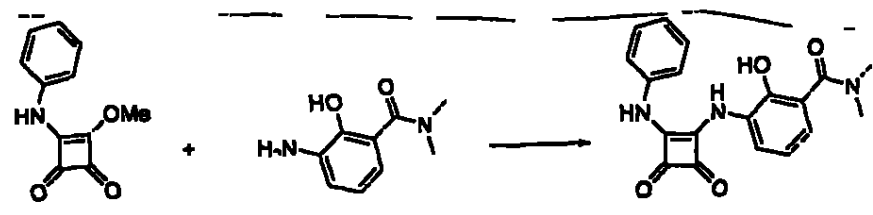
Tabla VIII

Ejemplo	Amina aromática	Producto
41		
42		
43		

10

EJEMPLOS 44

15



20

La N, N- dimetilamida del ejemplo preparativo 33 (0 74g, 4 1 mmol) y el derivado del escuarato de metilo del ejemplo preparativo 66 (0 84g, 4 1 mmol) fueron combinados en metanol y calentados hasta reflujo La mezcla fue agitada durante 96 horas Despues de este tiempo, LCMS mostró que el producto descado estaba presente La reacción fue concentrada y el producto aislado mediante purificación HPLC (102 6 mg, 7 31%)

¹H NMR (300MHz, d₅- DMSO) δ 2.95(s, 6H), 6.94 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H)

5 LMCS Calculado 351.12, encontrado 352.0 (M+1)⁺

EJEMPLOS 45- 82

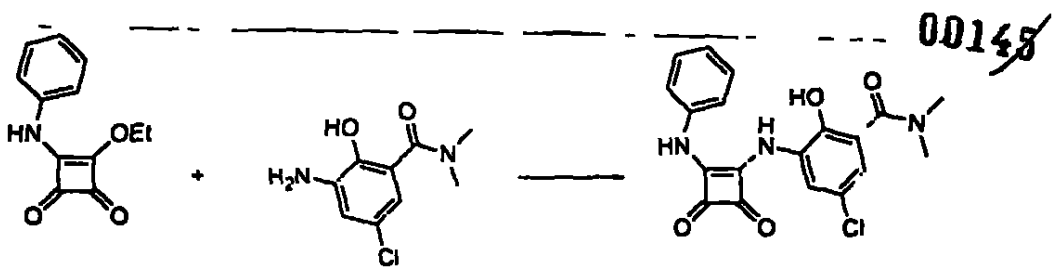
10 Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 44, se prepararon los productos listados en la tabla IX utilizando la anilina del ejemplo preparativo indicado (o la anilina comercialmente disponible ilustrada) y el escuarato de alcoxilo del ejemplo preparativo indicado. La reacción se completó en 16- 96 hrs dependiendo de la anilina tal como se determinó mediante TLC.

15 Tabla IX

Ejemplo	Anilina y escuarato de los ej ^s preparativos	Producto	1 2 % rendimiento (M + 1) ⁺
45	47 & 66		1 32% 2 394.0
46	45 & 66		1 4.5% 2 429.6
47	41 & 66		1 0.42% 2 338.0
48	52 & 66		1 7.8 2 324.0
49	44 & 66		1 676% 2 392.1

50	32 & 88		1 10% 2 364 1
51	53 & 66		1 3 7% 2 339 1
52	43 & 66		1 0 33% 2 352 1
53	37 & 66		1 5 7% 2 400 0
54	40 & 66		1 11% 2 428 0
55	34 & 66		1 1 2% 2 414 1
56	35 & 66		1 5 1% 2 504 0
57	36 & 66		1 6 7% 2 503 8
58	42 & 66		1 3 6% 2 395 1
59	39 & 66		1 9 4% 2 394 1
60	38 & 66		1 0 40% 2 420 1
61	48 &		1 10% 2 420 0

	66		
62	& 66		1 24% 2 295 0
63	33 & 78		1 53% 2 380 1
64	33 & 79		1 16% 2 394 0
65	33 & 80		1 43% 2 380 1
66	33 & 81		1 44% 2 451 1
66	33 & 82		1 42% 2 439 1
68	33 & 74		1 45% 2 420 0
69	33 & 76		1 32% 2 481 0
70	33 & 83		1 20% 2 432 0
71	33 & 77		1 30% 2 382 0



5

La anilina 314 del ejemplo preparativo ejemplo 46 (52 mg, 0.25 mmol) y el derivado del escuerato de etoxilo del ejemplo preparativo 67 (50mg, 0.25mmol) se combinaron en etanol (2mL) con diisopropiletilamina (0.10) y calentaron hasta reflujo durante 16 horas. La reacción fue concentrada y el producto fue aislado mediante HPLC purificado (7.2 mg, 7.4%)

10

¹HMR (300MHZ, d₅-DMSO) δ 3.04 (s, 6H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)ppm
LCMS calculado 385.1, encontrado 386.0 (m+1)⁺

15

EJEMPLOS 84- 93

Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 83, se prepararon los productos del listado de la tabla X a continuación utilizando la amina del ejemplo preparativo indicado (o la anilina comercialmente disponible ilustrada) y el escuerato de etoxilo del ejemplo preparativo indicado

20

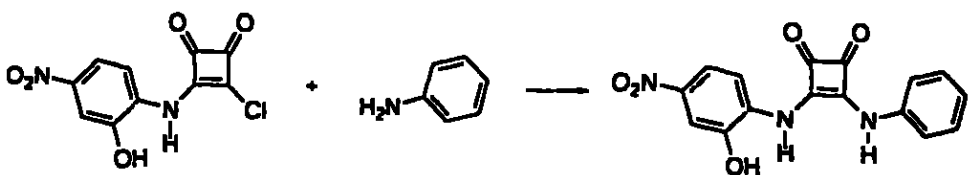
Tabla X

Ejemplo	Anilina y escuerato de Ejs Preparativos	Producto	1	% rendimiento
			2	(M + 1) ⁺
84	33 & 68		1	22%
			2	409.0
85	33 & 69		1	14%
			2	445.0

86	34 & 75		1 24% 2 458 0
87			1 33% 2 406 0
88	& 67		1 55% 2 323 0
89	& 67		1 21% 2 306 1
90	& 75		1 52% 2 350 1
91	& 67		1 26% 2 306 0
92	50 & 67		1 30% 2 380 0
93	51 & 67		1 38% 2 366 0

EJEMPLO 94

5



5 El compuesto del ejemplo preparativo 90 (50mg, 0.19mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (2mL). Se agregó anilina (0.017 mL, 0.19mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 hrs. El solvente fue evaporado, el residuo fue absorbido en acetonitrilo. El producto deseado (30mg, 49% de rendimiento), un polvo insoluble, fue recuperado mediante filtración.

10 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.18(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.95(s, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)ppm
Espectrometría de masa calculada 325.0, encontrada 326.1 (M+1)⁺

EJEMPLO 95- 105

15

Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 94, se prepararon los productos del listado de la tabla XI a continuación utilizando la anilina del ejemplo preparativo indicado (o la anilina comercialmente disponible ilustrada) y el cloruro del ejemplo preparativo indicado.

147

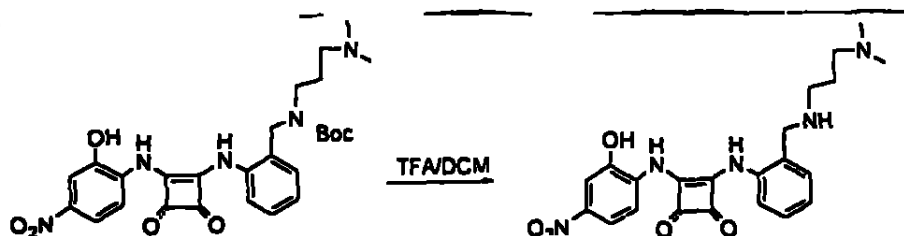
00148

Tabla XI

Ejemplo	Anilina y cloruro de los Ej Preparativos	Producto	1 2	rendimiento (%) (M + 1)*
95	& 90		1 2	27% 370 1
96	& 90		1 2	21% 354 1
97	& 90		1 2	20% 416 0
98	65 & 90		1 2	5 0% 367 1
99	& 90		1 2	21% 354 1
100	& 90		1 2	6 8% 370 1
101	89 & 90		1 2	31% 540 0
102	42 & 90		1 2	40% 366 1
104	& 91		1 2	22% 324 9

105	& 91		1 10% 2 325 0
106	& 91		1 21% 2 310 2

EJEMPLO 107

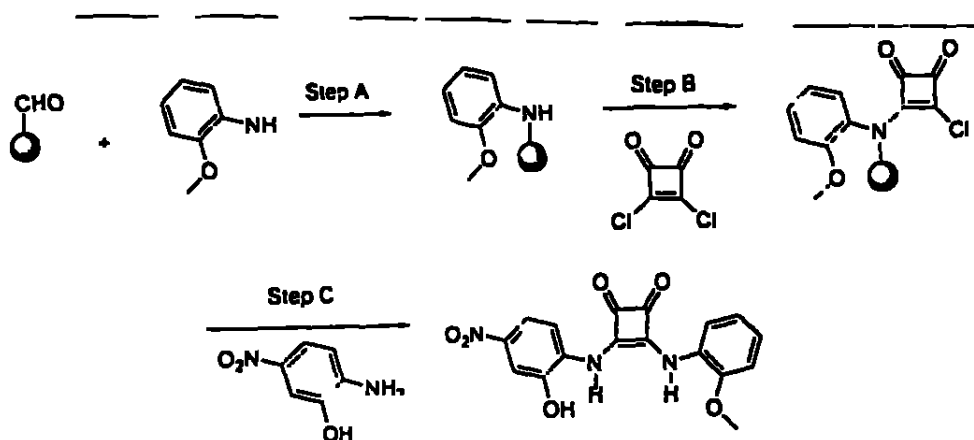


10 El compuesto Boc- protegido del ejemplo 101 (14 5mg 0 0027mol) fue agitado en TFA/DCM (5ML/5mL) durante 2hrs La concentración simple proporciono el producto (11 2mg, 95%)

¹H NMR (300MHz, d6- DMSO) δ 2 08(t, 2H), 2 82(s, 6H), 3 18 (m, 4H), 4 40(s, 2H),
 15 7 43(m 2H), 7 58(d, 1H), 7 65(d, 1H), 7 80(s, 1H), 7 90(d, 1H), 8 18(d,1H),
 9 18(1H),9 80(m, 1H), 10 43(s, 1H), 11 62(s, 1H)ppm

LCMS(MH⁺) 439 19, encontrado 439 8

EJEMPLO 108



Procedimiento General para la Preparación de Resinas

Doble Carga de Resinas

La resina Argogel (NH₂)(10g, 160u, 0.4mmol/g) fue suspendida en diclorometano (100mL) en un recipiente peptídico grande. Bis-(Fmoc)-lisina (7.09g, 12mmol) y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.62g, 12mmol) fueron disueltos en diclorometano (100mL) con N,N-dimetilformamida (12mL) y agregados al recipiente. El recipiente fue agitado durante 10min. Se agregó 1,3-Diisopropilcarbodiimida (3.76mL, 24mmol) al recipiente con ventilación frecuente durante los primeros 15min de agitación. La mezcla fue agitada durante 16 hr. La resina fue filtrada y lavada tres veces cada una con diclorometano, metanol, y diclorometano. La resina fue secada al vacío.

Adjunto de enlazador hendible por ácido

La resina de carga doble (0.9) fue colocada en un recipiente peptídico pequeño con una solución de piperidina al 20% en DMF. La mezcla fue agitada durante 2hr luego filtrada. La resina fue filtrada y lavada tres veces cada una con N,N-dimetilformamida, metanol, y diclorometano (10mL). La mezcla fue agitada durante 10min, luego se agregó 1,3-diisopropilcarbodiimida con ventilación frecuente durante los primeros 15 minutos. La mezcla fue agitada durante 16 hr. La resina fue filtrada y lavada tres veces cada una con diclorometano, metanol, y diclorometano. La resina fue secada al vacío.

Paso A

La resina preparada (1g) fue suspendida con triacetoxiborohidruro de sodio (1.1g, 5mmol) y diclorometano (10mL) en un recipiente peptídico pequeño. Se agregó o-Anisidina (0.564mL, 5mmol), y la mezcla fue agitada durante 16hr. La resina fue filtrada y lavada sucesivamente dos veces cada una con metanol, diclorometano, metanol, y diclorometano.

Paso B

Se disolvió cloruro de escuanilo (0.690g, 4.6mmol) en tetrahidrofurano (10mL) y se agregó a la resina del paso A. La mezcla fue agitada durante la noche luego lavada secuencialmente dos veces cada una con diclorometano, acetonitrilo, y diclorometano.

Paso C

La resina del paso B (0.25g) se suspendió con 2-amino-5-nitrofenol (0.308g, 2mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.35mL, 2mmol) en tetrahidrofurano (4mL). La mezcla fue agitada durante 16hr. La resina fue filtrada y lavada tres veces cada una con diclorometano, metanol, y diclorometano. Para poder hendirse, la resina fue suspendida en ácido trifluoroacético / diclorometano con agitación durante 6hr. La resina fue filtrada, lavada con acetonitrilo y descartada. El filtrado y los lavados fueron concentrados para proporcionar el producto puro descado (11.6mg, 26% de rendimiento).

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 4.01(s, 3H), 7.08(m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 10.33(s, 1H), 10.42(s, 1H), 11.38(s, 1H)ppm

Espectrometría de masa calculada 355.1, encontrada 356.0 (M+1)⁺

Ejemplos Preparativos 109- 120

Siguiendo el procedimiento descrito para el ejemplo 108, se prepararon los productos listados en la tabla XII a continuación utilizando la anilina del paso A comercialmente disponible o amina ilustrada y la anilina del paso C del ejemplo preparativo indicado (o la anilina comercialmente disponible ilustrada) (rendimientos para preparaciones a pequeña escala, <50mg de resina, no fueron exactos y fueron indicados en la tabla como "NA")

Tabla XII

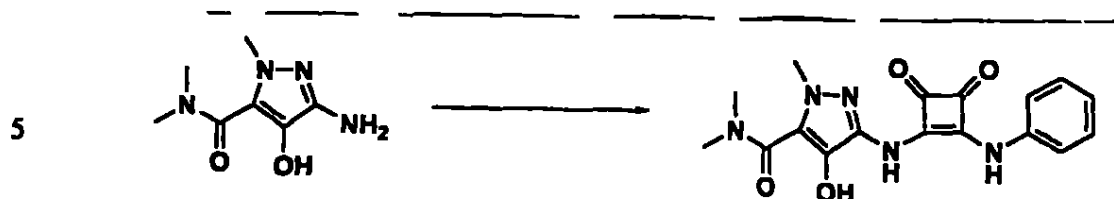
Ejemplo	Anilina paso A o Amina /anilina paso C	Producto	1 rendimiento (%) 2 (M + 1) ⁺
109			1 32% 2 342.0
110			1 NA 2 340.9

111			1 NA 2 297 0
112			1 NA 2 310 9
113	& 55		1 NA 2 373 9
114			1 NA 2 435 9
115			1 NA 2 354 1
116			1 NA 2 297 1
117			1 NA 2 306 1
118			1 NA 2 402 8
119			1 NA 2 297 1
120			

00154 153

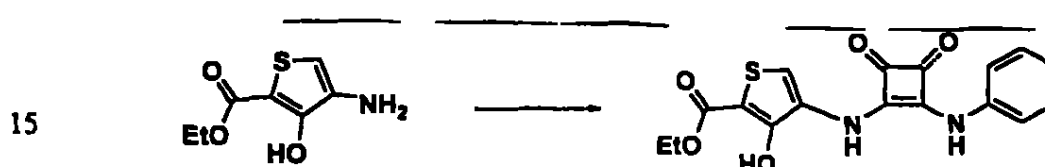
			1 NA 2 361 0
--	--	--	-----------------

EJEMPLO 123



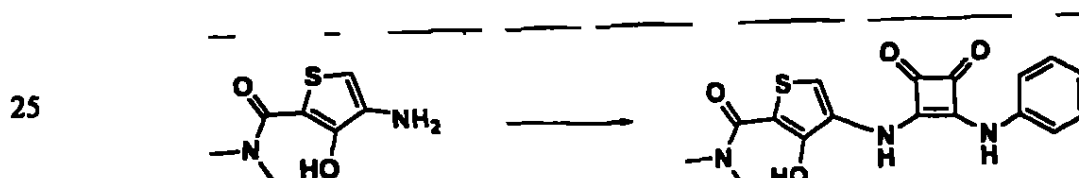
El compuesto del ejemplo preparativo 26 se hizo reaccionar con el compuesto del ejemplo preparativo 30 segun el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para obtener el producto
10 mostrado

EJEMPLO 124



El compuesto del ejemplo preparativo 27 se hizo reaccionar con el compuesto del ejemplo preparativo 30 segun el procedimiento descrito en el ejemplo 1 para obtener el producto
20 mostrado

EJEMPLO 125

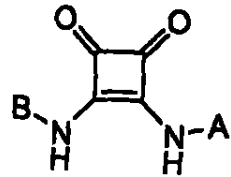


El compuesto del ejemplo preparativo 28 paso B o ejemplo preparativo 29 paso E se hizo reaccionar con el compuesto del ejemplo preparativo 30 segun el procedimiento descrito en
30 el ejemplo 1 para obtener el producto mostrado

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula

5



(I)

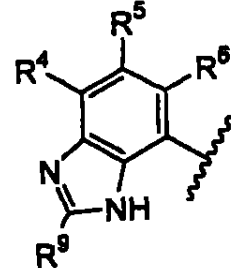
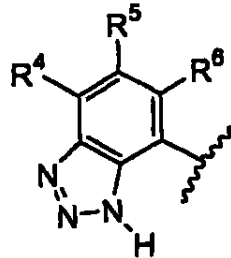
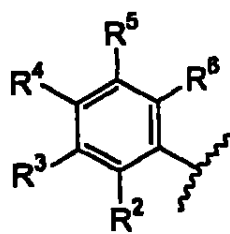
10 un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

en donde

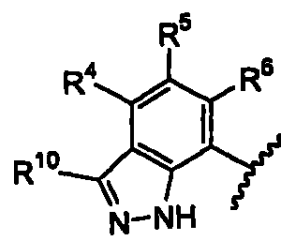
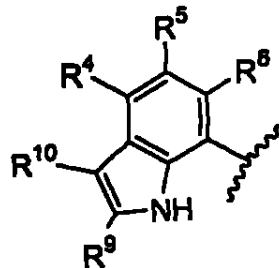
A es un anillo sustituido o no sustituido o un grupo heteroanillo sustituido o no sustituido,

15

B es

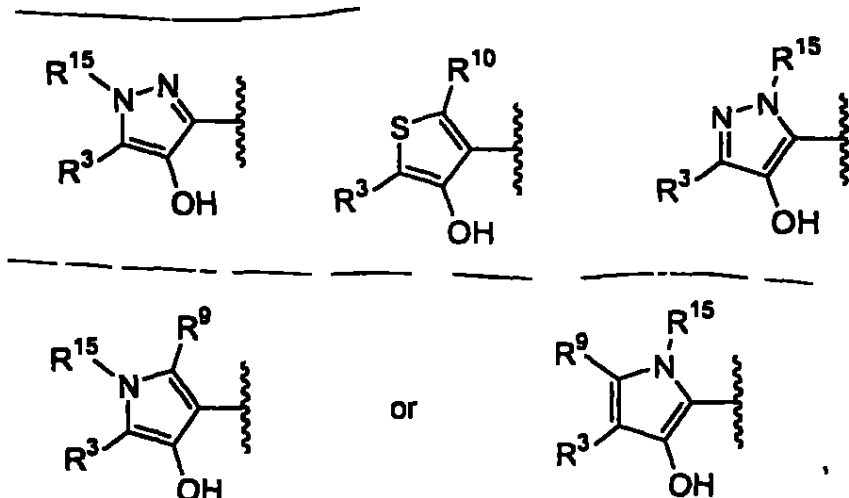


20



25

30



156

00157

5

R2 es hidrógeno, OH, C(O)OH, SH, SO₂NR⁷R⁸, NHC(O)R⁷, NHS=2NR⁷R⁸, NH₂SO₂R⁷, C(O)NR⁷R⁸, C(O)NR⁷OR⁸, OR¹³ o un grupo funcional ácido heterocíclico sustituido o no sustituido,

10 R3 y R4 son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alcóxido, OH, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, SO₂R⁷,

C(O)NR⁷OR⁸, R⁸, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido,

15 R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, alcóxido, CF₃, OCF₃, NO₂, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, SO₂R⁷, C(O)NR⁷OR⁸, ciano, o un arilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido,

20 R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, carboxialquilo, aminoalquilo, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o

25 R⁷, R⁸ y N en dicho NR⁷R⁸ y NR⁷OR⁸ pueden conjuntamente formar un anillo de 3 a 7 miembros, dicho anillo puede además contener 1 a 3 heteroátomos adicionales sobre dicho anillo como átomos cíclicos, y dicho anillo puede ser sustituido o no sustituido con una o mas fracciones las cuales son iguales o diferentes, cada fracción independientemente seleccionada de hidroxilo, ciano, carboxilo, hidroxialquilo, alcóxido, COR⁷R⁸ o

30 aminoalquilo,

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, halógeno, CF_3 , OCF_3 , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, OH , $C(O)OR^7$, SH , $SO(i)NR^7R^8$, SO_2R^7 , $NHC(O)R^7$, $NHSO_2NR^7R^8$, $NHSO_2R^7$, $C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7OR^8$, OR^{13} o un grupo funcional ácido heterocíclico sustituido o no sustituido,

5 R^{13} es COR^7 ,

R^{13} es hidrógeno, OR^{13} , o un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, y t es 1 o 2

10

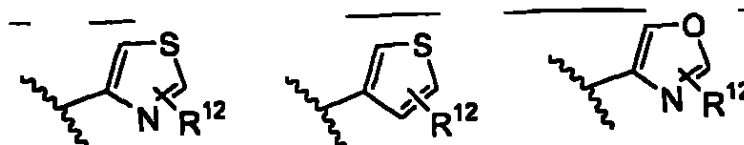
2 El compuesto según la Reivindicación 1

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

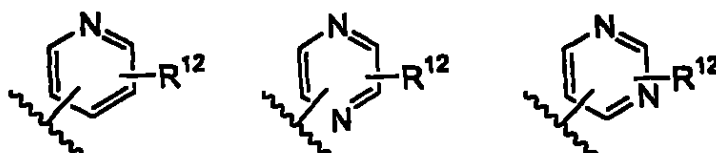
en donde

15

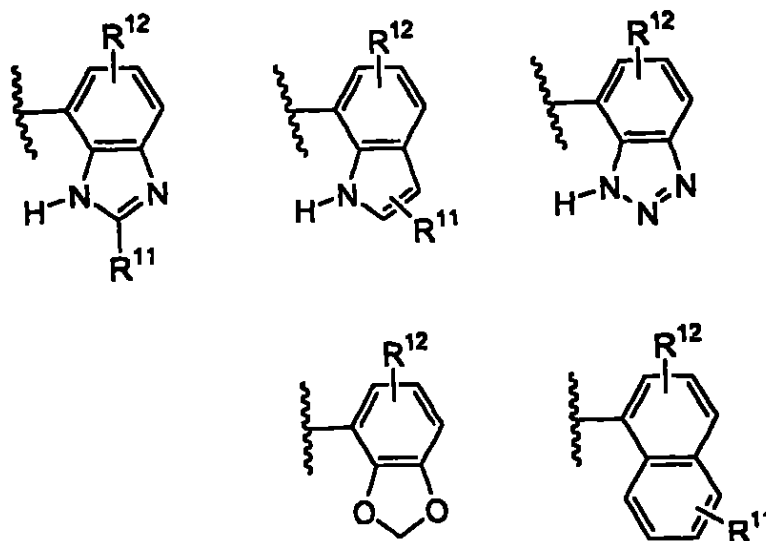
A es

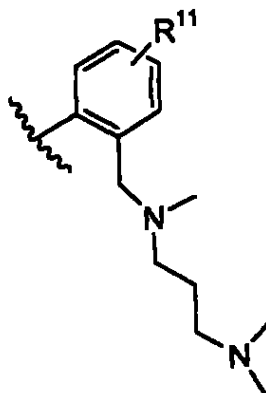
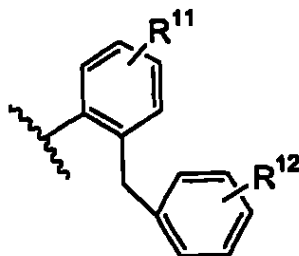
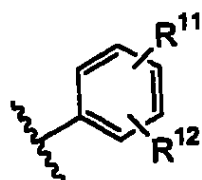


20



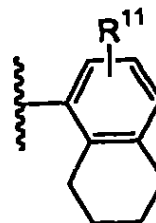
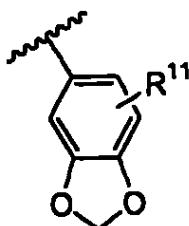
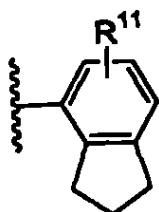
25





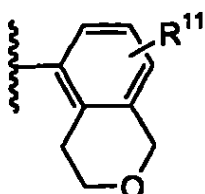
00159-158

5



10

6



15

y

R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes y son independientemente H, OH, halogeno, ciano, CF_3 , CF_3O , NR^7R^8 , $NR^7C(O)NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, CO_2R^7 , OR^7 , $SO_2NR^7R^8$, $NR^7SO_2R^8$,

20

COR^7 , y anillo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, arilaquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, ariloxilo sustituido o no sustituido, heteroarilaquilo sustituido o no sustituido, heterociclilaquilo sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, alquilamino COO alquilo, aminoalcoxilo, alcoxiaminoalquilo o aminoalquilo sustituido o no sustituido

25

3 El compuesto según la Reivindicación 1

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

30

en donde

R^2 es hidrógeno, OH, $NHC(O)R^7$ ó $NHSO_2R^7$,

R^3 es $SO_2NR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, SO_2R^7 , NO_2 o ciano,

R^4 es hidrógeno, NO_2 , CF_3 o ciano,

R^5 es hidrógeno, halógeno, NO_2 , ciano o CF_3 , y

R^6 es hidrógeno o CF_3

5

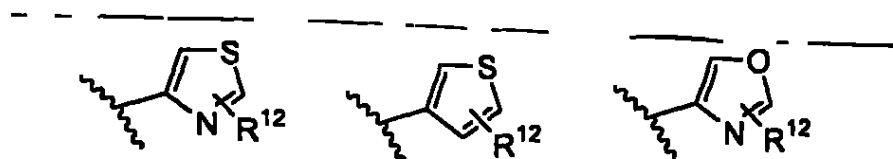
4 El compuesto segun la Reivindicación 2

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

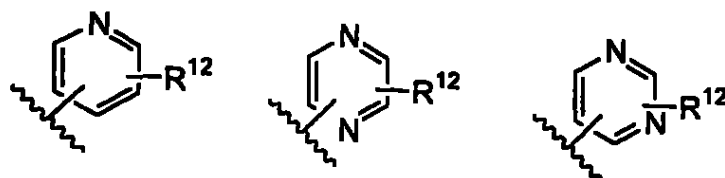
en donde

10

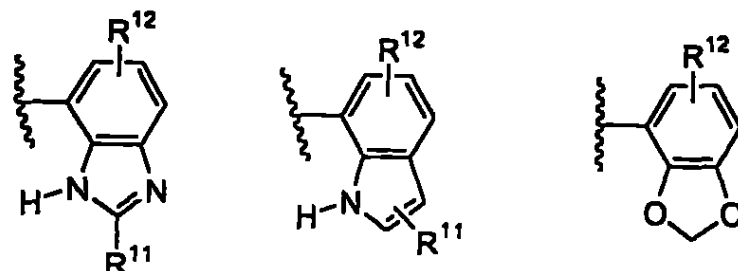
A es



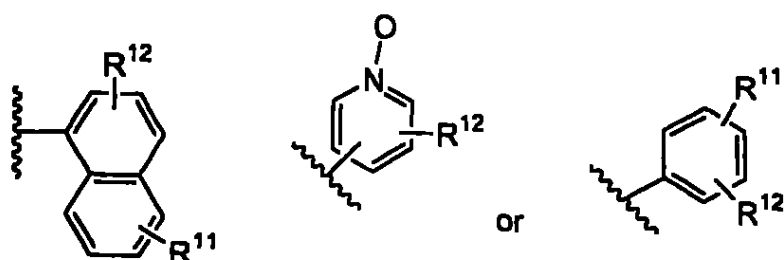
15



20



25



30

- 5 El compuesto segun la Reivindicación 2
un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isomero farmaceuticamente acceptable
de dicho compuesto o de dicho profarmaco,
en donde
- 5 R² es hidrógeno, OH, NHC(O)R⁷ o NHSO₂R⁷,
R³ es SO₂NR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, SO₂R⁷, NO₂ o ciano,
R⁴ es hidrógeno, NO₂, CF₃ o ciano,
R⁵ es hidrógeno, halogeno, NO₂, ciano o CF₃, y
R⁶ es hidrógeno o CF₃
- 10
- 6 El compuesto segun la Reivindicación 4
un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente acceptable
de dicho compuesto o de dicho profarmaco,
en donde
- 15 R² es hidrogeno, OH, NHC(O)R⁷ ó NHSO₂R⁷,
R³ es SO₂NR⁷R⁸, C(O)NR⁷R⁸, SO₂R⁷, NO₂ o ciano,
R⁴ es hidrogeno, NO₂, CF₃ o ciano,
R⁵ es hidrogeno, halógeno, o CF₃, y
R⁶ es hidrogeno o CF₃
- 20
- 7 El compuesto según la Reivindicacion 3
un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isomero farmacéuticamente acceptable
de dicho compuesto o de dicho profarmaco,
en donde
- 25 R² es hidrógeno, OH ó NHSO₂R⁷,
R³ es C(O)NR⁷R⁸, NO₂ o ciano,
R⁴ es hidrogeno, NO₂, o ciano,
R⁵ es hidrógeno, Cl o CF₃, y
R⁶ es hidrógeno o CF₃
- 30
- 8 El compuesto segun la Reivindicacion 7

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

en donde

- 5 R^2 es OH,
 R^3 es $C(O)NR^7R^8$,
 R^4 es hidrogeno,
 R^5 es hidrogeno, Cl o CF_3 , y
 R^6 es hidrógeno

- 10 9 El compuesto según la Reivindicación 5
un profarmaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profarmaco,

en donde

- 15 R^2 es OH, o $NHSO_2R^7$,
 R^3 es $C(O)NR^7R^8$, NO_2 o ciano,
 R^4 es hidrógeno, NO_2 , o ciano,
 R^5 es hidrogeno, Cl o CF_3 , y
 R^6 es hidrogeno o CF_3

- 20 10 El compuesto segun la Reivindicación 6
un profarmaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

en donde

- 25 R^2 es OH, ó $NHSO_2R^7$,
 R^3 es $C(O)NR^7R^8$, NO_2 o ciano,
 R^4 es hidrógeno, NO_2 , o ciano,
 R^5 es hidrógeno, Cl o CF_3 , y
 R^6 es hidrogeno o CF_3

- 30 11 El compuesto segun la Reivindicación 9

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

en donde

- 5 R^2 es OH,
 R^3 es $C(O)NR^7R^8$,
 R^4 es hidrógeno,
 R^5 es hidrógeno, Cl o CF_3 , y
 R^6 es hidrógeno

10 12 El compuesto según la Reivindicación 10

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

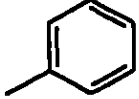
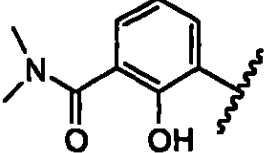
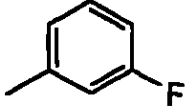
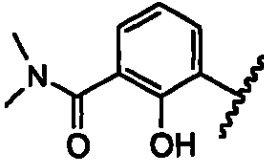
en donde

- 15 R^2 es OH,
 R^3 es $C(O)NR^7R^8$,
 R^4 es hidrogeno,
 R^5 es hidrógeno, Cl o CF_3 , y
 R^6 es hidrógeno

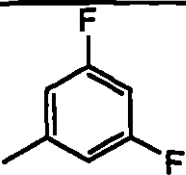
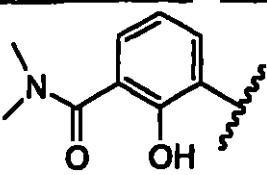
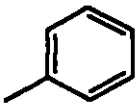
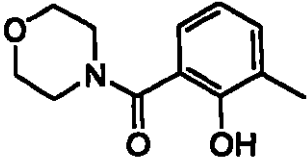
20 13 Un compuesto según la Reivindicación 1

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco,

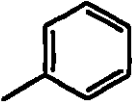
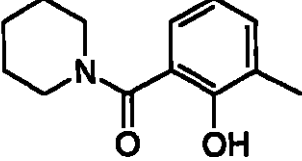
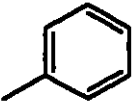
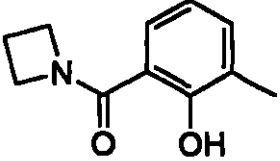
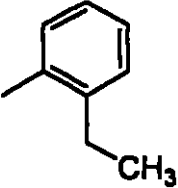
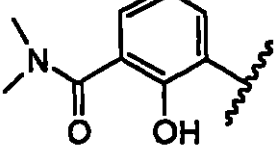
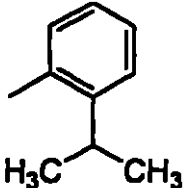
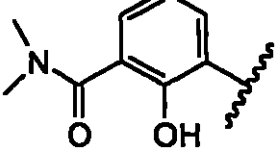
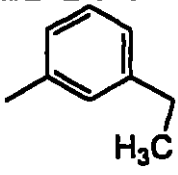
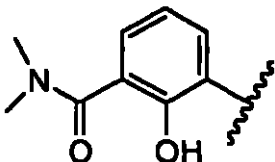
en donde A y B son tal como se ilustran en la siguiente tabla

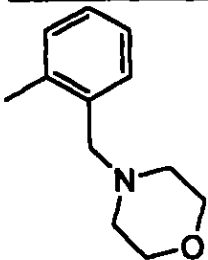
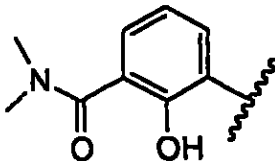
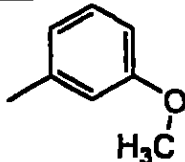
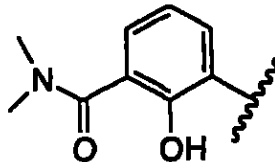
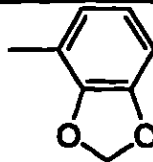
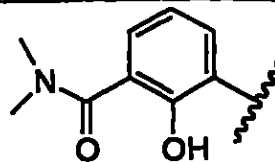
25	Ex	A	B
	20		
30	36		

163
00164

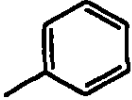
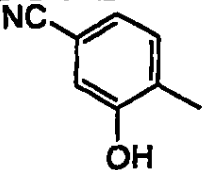
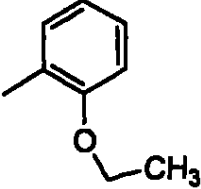
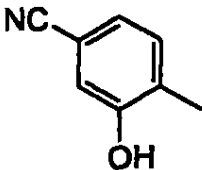
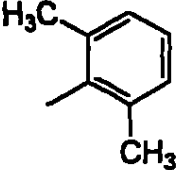
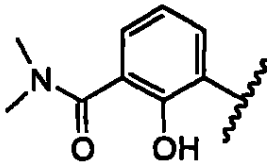
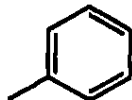
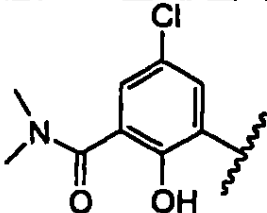
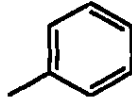
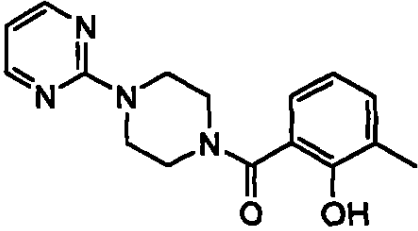
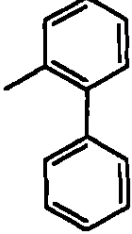
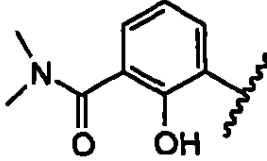
37		
45		

5

Ex	A	B
49		
50		
63		
64		
65		

66		
71		
74		

164
00165

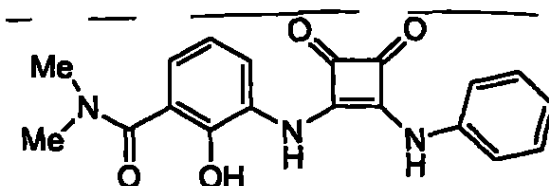
Ex	A	B
89		
90		
96		
		
		
		

165

00166

14 El compuesto según la Reivindicación 13 de fórmula

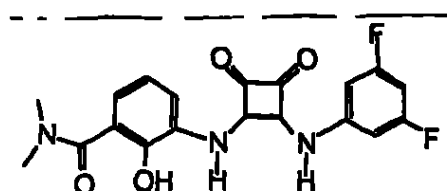
5



un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

10 15 El compuesto según la Reivindicación 13 de fórmula

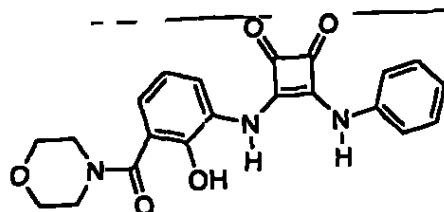
15



un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

16 El compuesto según la Reivindicación 13 de fórmula

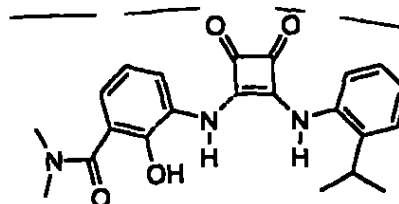
20



25 un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

17 El compuesto según la Reivindicación 13 de fórmula

30

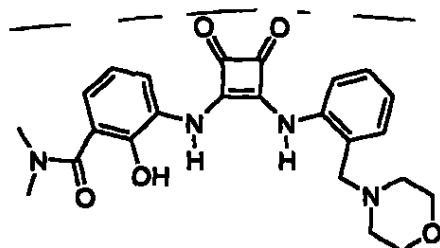


un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable
de dicho compuesto o de dicho profármaco

5

18 El compuesto segun la Reivindicacion 13 de formula

10

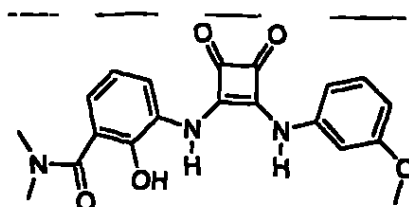


un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable
de dicho compuesto o de dicho profármaco

15

19 El compuesto segun la Reivindicación 13 de fórmula

20

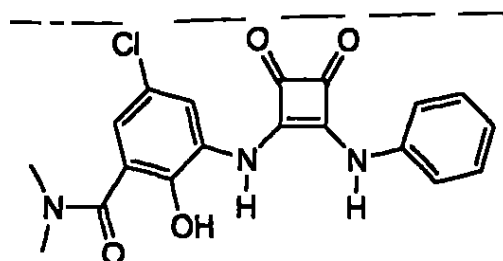


un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isomero farmacéuticamente aceptable
de dicho compuesto o de dicho profarmaco

25

20 El compuesto segun la Reivindicación 13 de formula

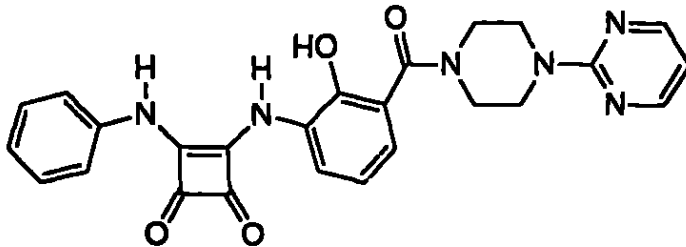
30



un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

21 El compuesto según la Reivindicación 13 de fórmula

5



10

un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

22 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 1,
15 un profármaco del mismo, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo

23 Un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en donde la
20 quimiocina se une a un receptor CXCR2 y/o CXCR1 en un mamífero, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 1, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

24 Un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas en donde la
25 quimiocina se une a un receptor CXC en un mamífero, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 1, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

30

- 25 El metodo de la Reivindicacion 23 en donde la enfermedad mediada por quimiocinas es seleccionada a partir del grupo que consiste de soriasis, dermatitis atopica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad respiratoria adulta, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, 5 choque endotóxico, sepsis gram negativo, síndrome de choque tóxico, apoplejía, lesión por reperusión renal y cardiaca, glomerulonefritis o trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto versus huesped, rechazos de aloinjertos, malaria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, reaccion alérgica del tipo retardado, aterosclerosis e isquemia cerebral y cardiaca
- 10
- 26 Un metodo para tratar cáncer, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad farmaceuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicacion 1, o una sal, solvato o isómero farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco
- 15
- 27 El método de la Reivindicación 26 que además comprende administrar al paciente por lo menos un agente anti-cancerígeno y/o radioterapia
- 28 El metodo de la Reivindicacion 27, en donde el agente anti-cancerígeno es 20 seleccionado a partir del grupo que consiste de agente alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas, anti-hormonas, agentes anti-angiogenicos, esteroides, y sintéticos
- 25
- 29 Un método para inhibir la angiogénesis el cual comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma, una cantidad anti-angiogenica del compuesto de la Reivindicacion 1, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco
- 30
- 30 El metodo de la Reivindicacion 29 que ademas comprende administrar al paciente por lo menos un agente anti-angiogénico conocido

31 El método de la Reivindicación 30 en donde el agente anti-angiogénico conocido es seleccionado a partir del grupo que consiste de Marimastat, AG3340, col- 3, Neovastat, BMS- 275291, Talidomido, Escualamina, Endostatina, SU- 5416, Interferon- alfa, anticuerpo Anti- VEGF, EMD121974, CAI, Interleucina- 12, IM862, Factor plaquetario-4, 5 Vitaxina, Angiostatina, Suramina, TNP- 470, PTK- 787, ZD- 6474, ZD- 101, Bay 129566, CGS27023A, inhibidores de la quinasa del receptor VEGF, tazotero y Taxol

32 Un método para tratar una enfermedad seleccionada a partir del grupo que consiste de gingivitis, virus respiratorios, herpes virus, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado con 10 el sarcoma de Kaposi y aterosclerosis el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto de la Reivindicación 1, o una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco

15 33 El método de la Reivindicación 23 en donde la enfermedad mediada por quimiocinas es una enfermedad ocular angiogénica

34 El método de la Reivindicación 33 en donde la enfermedad ocular angiogénica es seleccionada a partir del grupo que consiste de inflamación ocular, retinopatía de los 20 prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular del tipo húmedo y neovascularización corneana

35 El método de la Reivindicación 26 en donde el tipo de tumor canceroso es un melanoma, carcinoma gástrico o carcinoma pulmonar no de células pequeñas 25

36 El método de la Reivindicación 35 que además comprende administrar al paciente por lo menos un agente anti-cancerígeno y/o radioterapia

37 El método de la Reivindicación 36, en donde el agente anti-cancerígeno es 30 seleccionado a partir del grupo que consiste de agente alquilantes, antimetabolitos,

productos naturales y sus derivados, hormonas, anti-hormonas, agentes anti-angiogénicos, esteroides, y sintéticos

- 38 El método de la Reivindicación 37 en donde el agente anti-angiogénico conocido es
5 seleccionado a partir del grupo que consiste de Marimastat, AG3340, col- 3, Neovastat, BMS- 275291, Talidomido, Escualamina, Endostatina, SU- 5416, Interferon- alfa, anticuerpo Anti- VEGF, EMD121974, CAI, Interleucina- 12, IM862, Factor plaquetario-4, Vitaxina, Angiostatina, Suramina, TNP- 470, PTK- 787, ZD- 6474, ZD- 101, Bay 129566, CGS27023A, inhibidores de la quinasa del receptor VEGF, tazotero y Taxol

00173 172

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se divulgan compuestos de la fórmula (I) en donde las variables A y B son un grupo arilo o
5 heteroarilo tal como se define en las reivindicaciones, o un profármaco de las mismas, o
una sal, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho
profármaco, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por
quimiocinas tales como trastornos inflamatorios agudos y crónicos y el cáncer

THE GOVERNMENT

PCT

Attn Henry C Jeanette
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Department - K-6-1
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 66)

RESPONSE DUE 11/15/83
OFFICE ACTION DUE _____

15/04/2003

40001380K 20 NE

within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

PCT/US 02/ 02888

01/02/2002

02/02/2001

C07C225/20

SCHERING CORPORATION

- 4 The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is 02/06/2003

Formalities officer
(incl extension of time limits)
Tel (+49-89) 2399 2828



176
174**I Basis of the opinion**

The basis of this written opinion is the application as originally filed

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT, see also international search report)

V Reasoned statement under Rule 66 2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

- 1 To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out
 - 2 In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)
 - 3 If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66 8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out
- NB** Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PATENT DEPARTMENT

RECEIVED

PCT

To:

JUL 16 2003

Attn: Henry C. Jeanette
SCHERING-PLOUGH CORPORATIONPatent Department - K-6-1
2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, NJ 07033-0530

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Attorney

☐ FILE ☐ CHECK FILENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

08/07/2003

Applicant's or agent's file reference

OC01380K

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 02888

International filing date (day/month/year)

01/02/2002

Priority date (day/month/year)

02/02/2001

Applicant

SCHERING CORPORATION

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any established on the international application.

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/501).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

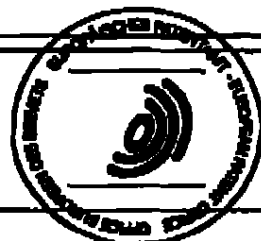


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 opmu d
Fax: (+49-89) 2399-4443

Authorized officer

CHURCHER G

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference OC01380K	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/M16)	
International application No. PCT/US 02/ 02888	International filing date (day/month/year) 01/02/2002	Priority date (day/month/year) 02/02/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C225/20		
Applicant SCHERING CORPORATION		

- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
- 2 This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 407 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

- 3 This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12/08/2002	Date of completion of this report 03/07/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 323636 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer JONES M H Tel. (+49-89) 2399 2828 

Form PCT/IPEA/400 (cover sheet) P20476 (October 2002)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 02/ 02888

I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references)

181
178

Solicitudes correspondientes a la solicitud Internacional PCT/US02/02888

PAIS	No Solicitud	Fecha de presentación
ESTADOS UNIDOS	60/265951	Febrero 2, 2001
ESTADOS UNIDOS	10/062006	Febrero 1, 2002
ESTADOS UNIDOS	10/208426	Julio 30, 2002
PTC	US02/02888	Febrero 1, 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/US 02/02888183
179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C225/20	C07C229/42	C07C229/64	C07C237/36	C07C237/44
	C07C255/58	C07C255/59	C07C271/20	C07C311/08	C07C311/21
	C07D205/04	C07D207/08	C07D207/16	C07D211/60	C07D213/89
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7 C07C C07D A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
WPI Data, EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	MAAHS G ET AL "SYNTHESEN UND DERIVATE DER QUADRATSAEURE" ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, vol 78, no 20, 1966, pages 927-931, XP000916903 ISSN 0044-8249 page 930, column 1, table 1				1,2,4
X	FR 1 531 943 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 5 July 1968 (1968-07-05) page 3, column 1, paragraph 4 - paragraph 5				1,2,4
X	DE 26 38 855 A (HUELS CHEMISCHE WERKE AG) 2 March 1978 (1978-03-02) page 6, line 27 - line 28, claim 1				1,2,4
	-/-				
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.					
Special categories of cited documents					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
E earlier document but published on or after the international filing date			X document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			Y document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
O document referring to an oral disclosure use, exhibition or other means			Z document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
2 August 2002			13/08/2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Authorized officer Herzog, A		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/02888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/38 C07D235/06 C07D239/42 C07D249/18 C07D277/28
C07D285/08 C07D295/13 C07D295/135 C07D295/192 C07D295/205
C07D317/66 C07D333/38 C07D405/12 C07D521/00 A61K31/136

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NEUSE, E W , GREEN B R "Poly(squaryl amides)" POLYMER, vol 15, no 1, 1974 pages 339-345, XP001095075 page 342, column 1, line 21 - line 24 ----- -/-	1,2,4

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

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
E⁺ earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O⁺ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T⁺ later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X⁺ document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y⁺ document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Herzog, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/02888

15A
103

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/166

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EHRHARDT H ET AL "AMIDE UND THIOAMIDE DER QUADRATSAURE SYNTHES UND REAKTIONEN AMIDES AND THIOAMIDES OF SQUARIC ACID SYNTHESSES AND REACTIONS" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH WEINHEIM, DE, vol 110, no 7, 1977, pages 2506-2523, XP000565591 ISSN 0009-2940 page 2510, paragraph 3 page 2513, paragraph 1 page 2517, line 12 - line 21 page 2520, line 28 - line 32 --- -/-	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Herzog, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US 02/02888

101 185

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely

Although claims 23-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
3. ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

186 182

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	☒	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

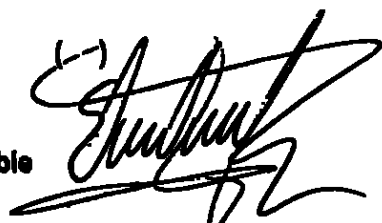
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 63064205 00000000

Folios. 105

Fecha

Fecha (HH): 2003-06-04 16:46:49

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



187-183

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
Carlos R. Olarte
Apoderado
SCHERING CORPORATION Y PHARMACOEPIA.

Oficio N° 09115

ASUNTO	Radicación N°	03-66285
	Solicitud internacional	PCT/US2002/02888
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486)
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

9 A OCT 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____