

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-86999

54. TITULO

DERIVADOS DE INDOLAMIDA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE GLUCOGENO
FOSFORILASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 95.054

1



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04006999 00000000 Folios: 170
Fecha (ORD): 2004-09-03 16:22:54
Trámite: 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP 1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Paul Robert Owen Whittamore, Stuart Norman Lile Bennett, Iain Simpson Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB03/00883</u> Fecha <u>04-03-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/074484 A1</u> Fecha <u>12-09-2003</u>			
Título (54): DERIVADOS DE INDOLAMIDA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE GLUCÓGENO FOSFORILASA			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 209/42 A61K31/404</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>GB</u>	(32) Fecha <u>06-03-2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>0205176.1</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04-02.148</u> Fecha <u>02-09-2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

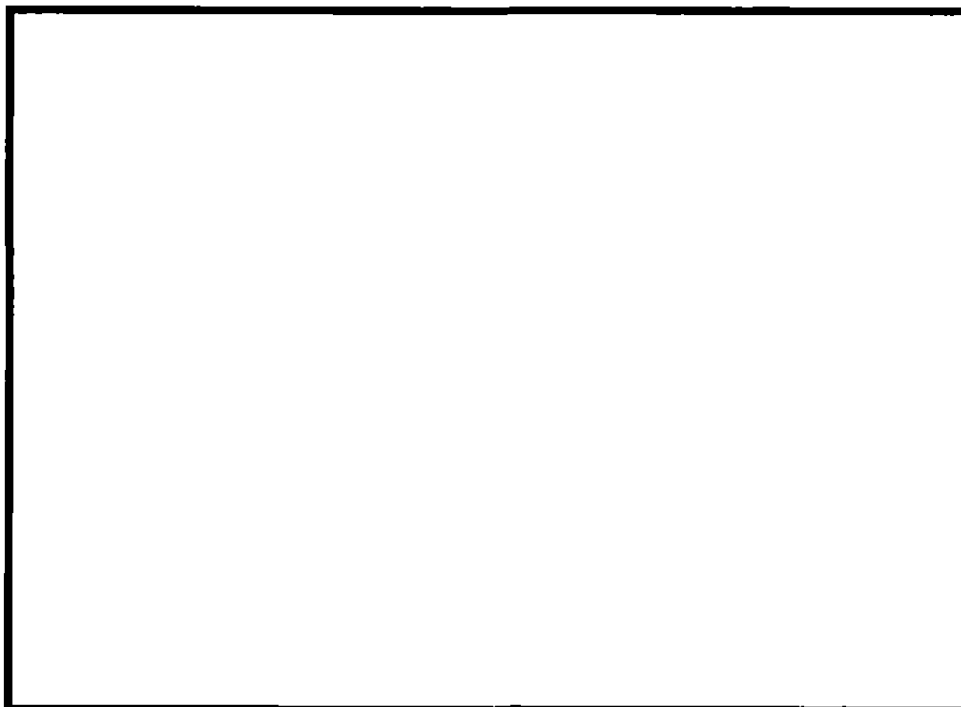
10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, al fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otras Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá J.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04086599 00000000 Folios: 170
Fecha (HNB): 2004-09-03 18:22:54
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Deendencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 62,148
FECHA : AGOSTO 4 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12685616	03/08/2004	22,695,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2003 (12.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/074484 A1(51) International Patent Classification: C07D 209/42,
401/12, 403/12, 409/12, 413/12, A61K 31/404, 31/40

(21) International Application Number: PCT/GB03/00883

(22) International Filing Date: 4 March 2003 (04.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0205176.1 6 March 2002 (06.03.2002) GB

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, ME, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA AB (SE/SB); Sodertalje, S-151 85 (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED (GB/GB); 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WHITTAMORE, Paul, Robert, Owen (GB/GB); AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10

4TG (GB). BENNETT, Stuart, Norman, Lile (GB/GB); AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). SIMPSON, Iain (GB/GB); AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

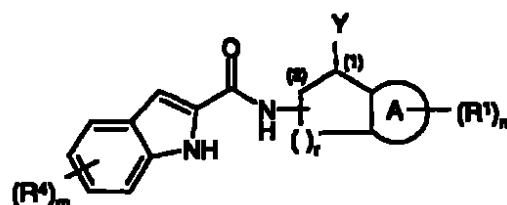
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: INDOLAMID DERIVATIVES WHICH POSSESS GLYCOGENPHOSPHORYLASE INHIBITORY ACTIVITY



(1)

(57) Abstract: Heterocyclic amides of formula (1) wherein: is a single or double bond; A is phenylene or heterocarylene; m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2; R¹ is selected from for example halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy; r is 1 or 2; Y is -NR²R³ or -OR²; R² and R³ are selected from for example hydrogen, hydroxy, aryl, heterocyclyl and C₁₋₄ alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R⁵ groups); R⁴ is selected from for example hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, and C₁₋₄ alkanoyl; R⁵ is selected from for example hydroxy, -COOOR⁶, -C(O)N(R⁷)(R⁸), -NHC(O)R⁹, (R⁹)(R¹⁰)N- and -COOR⁹; R⁶ and R¹⁰ are selected from for example hydrogen, hydroxy, C₁₋₄ alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R¹¹); R¹¹ is selected from hydroxy, halo, trihalomethyl and C₁₋₄ alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof; possess glycogen phosphorylase inhibitory activity and accordingly have value in the treatment of disease states associated with increased glycogen phosphorylase activity. Processes for the manufacture of said heterocyclic amide derivatives and pharmaceutical compositions containing them are described.

-1-

INDOLAMID DERIVATIVES WHICH POSSESS GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORY ACTIVITY

The present invention relates to heterocyclic amide derivatives, pharmaceutically acceptable salts and *in vivo* hydrolysable esters thereof. These heterocyclic amide possess
5 glycogen phosphorylase inhibitory activity and accordingly have value in the treatment of disease states associated with increased glycogen phosphorylase activity and thus are potentially useful in methods of treatment of a warm-blooded animal such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said heterocyclic amide derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of
10 medicaments to inhibit glycogen phosphorylase activity in a warm-blooded animal such as man.

The liver is the major organ regulating glycaemia in the post-absorptive state. Additionally, although having a smaller role in the contribution to post-prandial blood glucose levels, the response of the liver to exogenous sources of plasma glucose is key to an ability to
15 maintain euglycaemia. An increased hepatic glucose output (HGO) is considered to play an important role in maintaining the elevated fasting plasma glucose (FPG) levels seen in type 2 diabetics; particularly those with a FPG >140mg/dl (7.8mM). (Weyer et al, (1999), J Clin Invest 104: 787-794; Clore & Blackgard (1994), Diabetes 43: 256-262; De Fronzo, R. A., et al, (1992) Diabetes Care 15: 318 - 355; Reaven, G.M. (1995) Diabetologia 38; 3-13).

20 Since current oral, anti-diabetic therapies fail to bring FPG levels to within the normal, non-diabetic range and since raised FPG (and glycHbA1c) levels are risk factors for both macro- (Charles, M.A. et al (1996) Lancet 348, 1657-1658; Coutinho, M. et al (1999) Diabetes Care 22; 233-240; Shaw, J.E. et al (2000) Diabetes Care 23, 34-39) and micro-vascular disease (DCCT Research Group (1993) New. Eng. J. Med. 329; 977-986); the
25 reduction and normalisation of elevated FPG levels remains a treatment goal in type 2 DM.

It has been estimated that, after an overnight fast, 74% of HGO was derived from glycogenolysis with the remainder derived from gluconeogenic precursors (Hellerstein et al (1997) Am J Physiol, 272: E163). Glycogen phosphorylase is a key enzyme in the generation by glycogenolysis of glucose-1-phosphate, and hence glucose in liver and also in other tissues
30 such as muscle and neuronal tissue.

Liver glycogen phosphorylase activity is elevated in diabetic animal models including the db/db mouse and the fa/fa rat (Aiston S et al (2000). Diabetologia 43, 589-597).

5
6

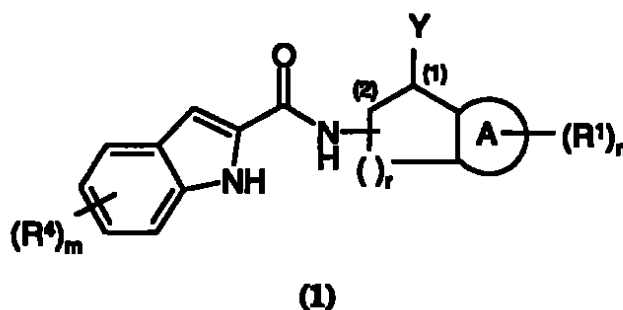
-2-

Inhibition of hepatic glycogen phosphorylase with chloroindole inhibitors (CP91149 and CP320626) has been shown to reduce both glucagon stimulated glycogenolysis and glucose output in hepatocytes (Hoover et al (1998) J Med Chem 41, 2934-8; Martin et al (1998) PNAS 95, 1776-81). Additionally, plasma glucose concentration is reduced, in a dose
5 related manner, db/db and ob/ob mice following treatment with these compounds.

Studies in conscious dogs with glucagon challenge in the absence and presence of another glycogen phosphorylase inhibitor, Bay K 3401, also show the potential utility of such agents where there is elevated circulating levels of glucagon, as in both Type 1 and Type 2 diabetes. In the presence of Bay R 3401, hepatic glucose output and arterial plasma glucose
10 following a glucagon challenge were reduced significantly (Shiota et al, (1997), Am J Physiol, 273: E868).

The heterocyclic amides of the present invention possess glycogen phosphorylase inhibitory activity and accordingly are expected to be of use in the treatment of type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac
15 ischaemia and obesity, particularly type 2 diabetes.

According to one aspect of the present invention there is provided a compound of formula (1):



wherein:

A is phenylene or heteroarylene;

n is 0, 1 or 2;

25 m is 0, 1 or 2;

R¹ is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, sulphamoyl, N-C₁₋₄alkylsulphamoyl, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, -S(O)_bC₁₋₄alkyl (wherein b is 0,1,or 2), C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl,

-3-

C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, hydroxy C_{1-4} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy;

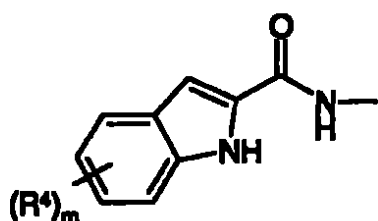
or, when n is 2, the two R^1 groups, together with the carbon atoms of A to which they are attached, may form a 4 to 7 membered ring, optionally containing 1 or 2 heteroatoms

5 independently selected from O, S and N, and optionally being substituted by one or two methyl groups;

R^4 is independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, carboxy, carbamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy and C_{1-4} alkanoyl;

10 r is 1 or 2; and

when r is 1 the group



is a substituent on carbon (2) and

when r is 2 (thereby forming a six membered ring) the same group is a substituent on carbon

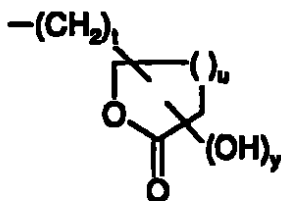
15 (2) or on carbon (3);

Y is $-NR^2R^3$ or $-OR^3$;

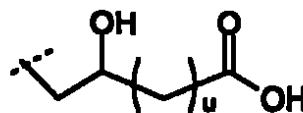
R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, carbamoyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), cyano(C_{1-4})alkyl, heterocyclyl, aryl, C_{1-4} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^8 groups], $-COR^8$,

20 $-SO_bR^8$ (wherein b is 0, 1 or 2) and

groups of the formulae B and B':



(B)



(B')

wherein y is 0 or 1, t is 0, 1, 2 or 3 and u is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a

25 substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen; or

* 6

-4-

wherein NR^2R^3 may form a 4 to 7 membered saturated, partially saturated or unsaturated ring, optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein any $-CH_2-$ may optionally be replaced by $-C(=O)-$, and any N or S atom may optionally be oxidised to form an N-oxide or SO or SO_2 group respectively, and wherein the
 5 ring is optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and C_{1-4} alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2);

- R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, cyano(C_{1-4})alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl,
 10 $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl], halo(C_{1-4})alkyl, dihalo(C_{1-4})alkyl, trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, hydroxy C_{1-4} alkoxy, 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, aryl, heterocyclyl, (heterocyclyl) C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups,
 15 C_{1-4} alkyl or $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl), C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C_{3-6} cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C_{1-4} alkylS(O)_c(C_{1-4})alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), $-N(OH)CHO$, $-C(=N-OH)NH_2$, $-C(=N-OH)NHC_{1-4}$ alkyl, $-C(=N-OH)N(C_{1-4})alkyl$, $-C(=N-OH)NHC_{3-6}$ cycloalkyl,
 20 $-C(=N-OH)N(C_{3-6}$ cycloalkyl)_n, $-COCOOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-NHC(O)R^9$, $-C(O)NHSO_2(C_{1-4})alkyl$, $-NHSO_2R^9$, $(R^9)(R^{10})NSO_2-$, $-COCH_2OR^{11}$, $(R^9)(R^{10})N-$ and $-COOR^9$, $-CH_2OR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-CH_2OCOR^9$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_wCH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ (wherein w is 1, 2 or 3), $-(CH_2)_wCH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$ (wherein w is 1, 2 or 3);
 25 R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R^{13}), C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), cyano(C_{1-4})alkyl, trihaloalkyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), $-C(=O)O(C_{1-4})alkyl$; or

- R^9 and R^{10} together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^9 and R^{10}
 30 together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl, C_{1-4} alkoxy and heterocyclyl; or the ring

-5-

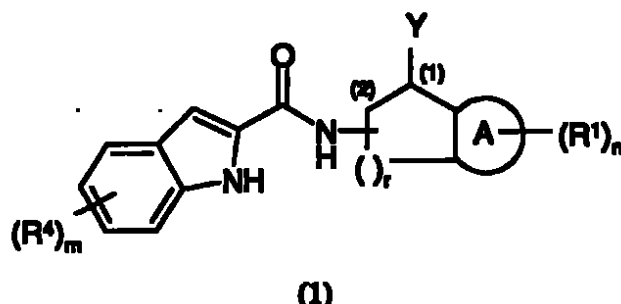
may be optionally substituted on two adjacent carbons by $-O-CH_2-O-$ to form a cyclic acetal wherein one or both of the hydrogens of the $-O-CH_2-O-$ group may be replaced by a methyl;

R^{13} is selected from halo, trihalomethyl, and C_{1-4} alkoxy;

R^{11} is independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, and hydroxy C_{1-4} alkyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (1):



wherein:

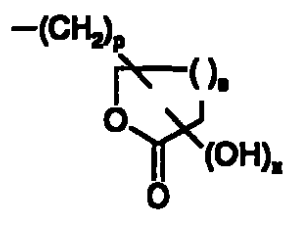
A is phenylene or heteroarylene;

n is 0, 1 or 2;

m is 0, 1 or 2;

15 wherein R^1 is independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, N - C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, sulphamoyl, N - C_{1-4} alkylsulphamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl, sulfinio, sulfo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, hydroxy C_{1-4} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkoxy and

20 R^1 is of the formula A' or A'' :



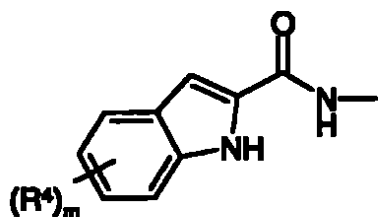
wherein x is 0 or 1, p is 0, 1, 2 or 3 and s is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen;

-6-

wherein R^4 is independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, N - C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ carbamoyl, sulphamoyl, N - C_{1-4} alkylsulphamoyl, N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ sulphamoyl, sulfinio, sulfo, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkanoyloxy, N -(C_{1-4} alkyl)amino,

- 5 N,N -(C_{1-4} alkyl) $_2$ amino, hydroxy C_{1-4} alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy;

r is 1 or 2; and when r is 1 the group



is a substituent on carbon (2) and when r is 2 (thereby forming a six membered ring) the same

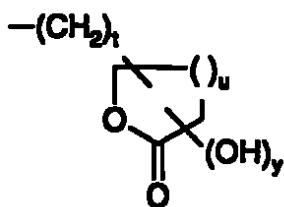
- 10 group is a substituent on carbon (2) or on carbon (3);

Y is $-NR^2R^3$ or $-OR^3$;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2

- 15 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), cyano(C_{1-4})alkyl, 4-butanolidyl, 5-pentanolidyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, fluoromethylcarbonyl, difluoromethylcarbonyl, trifluoromethylcarbonyl, C_{1-4} alkyl [substituted by 1 or 2 R^8 groups (provided that when there are 2 R^8 groups they are not substituents on the same carbon)], -

- 20 COR^8 , $-SO_bR^8$ (wherein b is 0, 1 or 2) and groups of the formulae B and B':



(B)



wherein y is 0 or 1, t is 0, 1, 2 or 3 and u is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen);

{ wherein R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy,

- 25 hydroxy C_{1-4} alkoxy, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl, heterocyclyl (optionally substituted on carbon or nitrogen by 1 or 2 groups selected from hydrogen, nitro, halo, cyano, hydroxy and

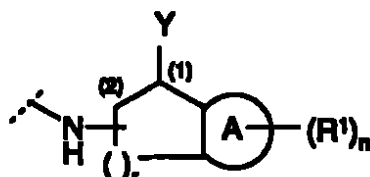
-7-

- C₁₋₄alkyl), (heterocyclyl)C₁₋₄alkyl (wherein the heterocyclyl is optionally substituted on carbon or nitrogen by 1 or 2 groups selected from hydrogen, nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), aryl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, cyclo(C₃₋₄)alkyl, C₁₋₄alkoxy, cyano(C₁₋₄)alkyl, amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, hydroxy, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl aryl and aryl(C₁₋₄)alkyl], halo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, C₁₋₄alkylS(O)_c(C₁₋₄)alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), -N(OH)CHO, -CH₂CH(CO₂R⁹)N(R⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹ and -CH₂COOR⁹,
 5 -CH₂CONR⁹R¹⁰, -(CH₂)_uCH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ (wherein u is 1, 2 or 3);
 [wherein R⁹ and R¹⁰ are independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents
 15 on the same carbon), C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, 4-butanolidyl, 5-pentanolidyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiopyranyl, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl, aryl (optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from hydrogen, nitro, halo, hydroxy and C₁₋₄alkyl) and C₁₋₄alkyl substituted by R¹³;
 (wherein R¹³ is selected from hydroxy, C₁₋₄alkoxy, heterocyclyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylS(O)_d (wherein d is 0, 1 or 2), -N(OH)CHO, (R¹¹)(R¹²)NCO-, (R¹¹)(R¹²)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹ and (R¹¹)(R¹²)N-;
 { wherein R¹¹ and R¹² are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, hydroxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylS(O)_e (wherein e is 0, 1 or 2)); and
 R⁹ and R¹⁰ can together with the nitrogen to which they are attached form 4- to 6-
 25 membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, nitroso, cyano, isocyano, amino, N-C₁₋₄alkylamino, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino, carbonyl, sulfo, C₁₋₄alkoxy, heterocyclyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylS(O)_f(C₁₋₄)alkyl (wherein f is 0, 1 or 2), -N(OH)CHO, (R¹¹)(R¹²)NCO-, (R¹¹)(R¹²)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹, (R¹¹)(R¹²)N-;
 30 wherein R¹¹ and R¹² are as defined above]];
 provided that when R¹ is of the formula A' or A'' then R² and R³ do not contain a group of the formula B or B' and when R² or R³ is of the formula B or B' then R¹ does not contain a group

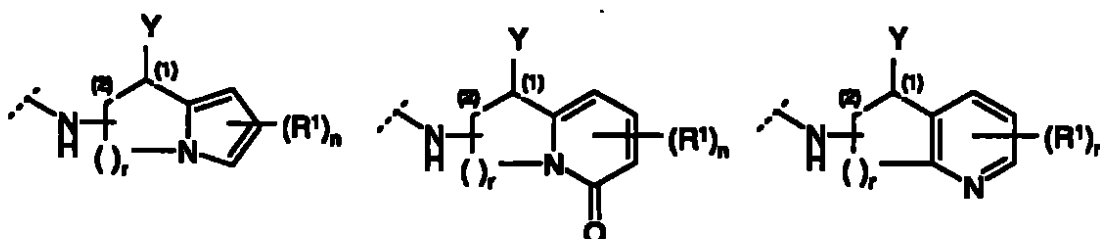
of the formula A' or A'' such that a compound of formula (1) can contain only one of A', A'', B and B';

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

- 5 It is to be understood that when A is heteroarylene, the bridgehead atoms joining ring A to the piperidinone ring may be heteroatoms. Therefore, for example, the definition of



when A is heteroarylene encompasses the structures:



- 10 It is to be understood that, where optional substitution on alkyl or cycloalkyl groups in R³, R⁹ and R¹⁰ (as defined hereinbefore or hereinafter) allows two hydroxy substituents on the alkyl or cycloalkyl group, or one hydroxy substituent and a second substituent linked by a heteroatom (for example alkoxy), then these two substituents are not substituents on the same carbon atom of the alkyl or cycloalkyl group.

15

In another aspect, the invention relates to compounds of formula (1) as hereinabove defined or to a pharmaceutically acceptable salt.

- In another aspect, the invention relates to compounds of formula (1) as hereinabove defined or to a pro-drug thereof. Suitable examples of pro-drugs of compounds of formula (1) are in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (1). Therefore in another aspect, the invention relates to compounds of formula (1) as hereinabove defined or to an in-vivo hydrolysable ester thereof.

- It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of formula (1) defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses glycogen phosphorylase inhibition activity. The synthesis of optically

-9-

active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques referred to hereinafter.

5 Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula (1) or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which has glycogen phosphorylase inhibition activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form
10 utilised within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (1) and salts thereof
15 can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which have glycogen phosphorylase inhibition activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (1) may exhibit polymorphism, and that the invention encompasses all such forms which possess glycogen
20 phosphorylase inhibition activity.

The present invention relates to the compounds of formula (1) as hereinbefore defined as well as to the salts thereof. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically
25 acceptable salts of the invention may, for example, include acid addition salts of the compounds of formula (1) as hereinbefore defined which are sufficiently basic to form such salts. Such acid addition salts include for example salts with inorganic or organic acids affording pharmaceutically acceptable anions such as with hydrogen halides (especially hydrochloric or hydrobromic acid of which hydrochloric acid is particularly preferred) or with
30 sulphuric or phosphoric acid, or with trifluoroacetic, citric or maleic acid. Suitable salts include hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulphates, hydrogen sulphates, alkylsulphonates, arylsulphonates, acetates, benzoates, citrates, maleates, fumarates, succinates, lactates and tartrates. In addition where the compounds of formula (1) are

-10-

9

sufficiently acidic, pharmaceutically acceptable salts may be formed with an inorganic or organic base which affords a pharmaceutically acceptable cation. Such salts with inorganic or organic bases include for example an alkali metal salt, such as a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or for
5 example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the invention. A prodrug may be used to alter or improve the physical and/or pharmacokinetic profile of the parent
10 compound and can be formed when the parent compound contains a suitable group or substituent which can be derivatised to form a prodrug. Examples of pro-drugs include in-
vivo hydrolysable esters of a compound of the invention or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

Various forms of prodrugs are known in the art, for examples see:

- 15 a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
20 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and
e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of formula (1) containing carboxy or
25 hydroxy group is, for example. A pharmaceutically acceptable ester which is cleaved in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example
30 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

Suitable pharmaceutically-acceptable esters for hydroxy include inorganic esters such as phosphate esters (including phosphoramidic cyclic esters) and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in-vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group/s. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of *in-vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include C_{1-10} alkanoyl, for example acetyl; benzoyl; phenylacetyl; substituted benzoyl and phenylacetyl, C_{1-10} alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), for example ethoxycarbonyl; di- (C_{1-4}) alkylcarbamoyl and *N*-(di- (C_{1-4}) alkylaminoethyl)-*N*-(C_{1-4})alkylcarbamoyl (to give carbamates); di- (C_{1-4}) alkylaminoacetyl and carboxyacetyl.

Examples of ring substituents on phenylacetyl and benzoyl include aminomethyl, (C_{1-4}) alkylaminomethyl and di- $((C_{1-4})$ alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring. Other interesting *in-vivo* hydrolysable esters include, for example, $R^A C(O)O(C_{1-4})alkyl-CO-$, wherein R^A is for example, benzyloxy- (C_{1-4}) alkyl, or phenyl). Suitable substituents on a phenyl group in such esters include, for example, 4- (C_{1-4}) piperazino- (C_{1-4}) alkyl, piperazino- (C_{1-4}) alkyl and morpholino- (C_{1-4}) alkyl.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as *t*-butyl are specific for the branched chain version only. For example, " C_{1-4} alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. An analogous convention applies to other generic terms, for example " C_{2-4} alkenyl" includes vinyl, allyl and 1-propenyl and " C_{2-4} alkynyl" includes ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl.

The term "hydroxy C_{1-4} alkyl" includes hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxyisopropyl and hydroxybutyl. The term "hydroxyethyl" includes 1-hydroxyethyl and 2-hydroxyethyl. The term "hydroxypropyl" includes 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl and 3-hydroxypropyl and an analogous convention applies to terms such as hydroxybutyl. The term "dihydroxy C_{1-4} alkyl" includes dihydroxyethyl, dihydroxypropyl, dihydroxyisopropyl and dihydroxybutyl. The term "dihydroxypropyl" includes 1,2-dihydroxypropyl and 1,3-dihydroxypropyl. An analogous convention applies to terms such as dihydroxyisopropyl and dihydroxybutyl.

-12-

The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo. The term "dihaloC₁₋₄alkyl" includes difluoromethyl and dichloromethyl. The term "trihaloC₁₋₄alkyl" includes trifluoromethyl.

Examples of "5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof" are:

1,3-dioxolan-4-yl, 2-methyl-1,3-dioxolan-4-yl, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl; 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl; 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl; 1,3-dioxan-2-yl.

Examples of "C₁₋₄alkoxy" include methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy.

Examples of "C₁₋₄alkanoyl" include formyl, acetyl and propionyl. Examples of

10 "C₁₋₄alkanoyloxy" are formyloxy, acetoxy and propionoxy. Examples of

"N-(C₁₋₄alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of

"N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino" include N,N-(methyl)₂amino, N,N-(ethyl)₂amino and

N-ethyl-N-methylamino. Examples of "N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl" are methylcarbamoyl and

ethylcarbamoyl. Examples of "N,N-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl" are N,N-(methyl)₂carbamoyl, N,N-

15 (ethyl)₂carbamoyl and N-methyl-N-ethylcarbamoyl. Examples of "N-(C₁₋₄alkyl)sulphamoyl" are N-(methyl)sulphamoyl and N-(ethyl)sulphamoyl. Examples of

"N,N-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl" are N,N-(methyl)₂sulphamoyl, N,N-(ethyl)₂sulphamoyl and N-(methyl)-N-(ethyl)sulphamoyl.

Examples of "cyano(C₁₋₄alkyl)" are cyanomethyl, cyanoethyl and cyanopropyl.

20 Examples of "C₃₋₇cycloalkyl" are cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Examples of "C₃₋₈cycloalkyl" and "C₃₋₇cycloalkyl" include "C₃₋₇cycloalkyl", cyclopropyl, cyclobutyl and cyclooctyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "aminoC₁₋₄alkyl" includes aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, 25 aminoisopropyl and aminobutyl. The term "aminoethyl" includes 1-aminoethyl and 2-aminoethyl. The term "aminopropyl" includes 1-aminopropyl, 2-aminopropyl and 3-aminopropyl and an analogous convention applies to terms such as aminoethyl and aminobutyl.

The term "sulfo" means HOSO₂-. The term "sulfinio" means HO₂S-.

30 Examples of "C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2)", "C₁₋₄alkylS(O)_c (wherein c is 0 to 2)", "C₁₋₄alkylS(O)_d (wherein d is 0 to 2)", "C₁₋₄alkylS(O)_e (wherein e is 0 to 2)", and "C₁₋₄alkylS(O)_f (wherein f is 0 to 2)" independently include methylthio, ethylthio, propylthio,

-13-

methanesulphinyl, ethanesulphinyl, propanesulphinyl, mesyl, ethanesulphonyl, propanesulphonyl and isopropanesulphonyl.

Examples of " C_{3-6} cycloalkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2)" include cyclopropylthio, cyclopropylsulphinyl, cyclopropylsulphonyl, cyclobutylthio, cyclobutylsulphinyl, cyclobutylsulphonyl, cyclopentylthio, cyclopentylsulphinyl and cyclopentylsulphonyl.

Examples of "arylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2)" include phenylthio, phenylsulphinyl and phenylsulfonyl. Examples of "benzylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2)" include benzylthio, benzylsulphinyl and benzylsulfonyl. Examples of "heterocyclylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2)" include pyridylthio, pyridylsulfinyl, pyridylsulfonyl, imidazolylthio, imidazolylsulfinyl, imidazolylsulfonyl, pyrimidinylthio, pyrimidinylsulfinyl, pyrimidinylsulfonyl, piperidylthio, piperidylsulfinyl and piperidylsulfonyl.

Examples of " C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkoxy" are methoxymethoxy, ethoxymethoxy, ethoxyethoxy and methoxyethoxy. Examples of "hydroxy C_{1-4} alkoxy" are hydroxyethoxy and hydroxypropoxy. Examples of "hydroxypropoxy" are 1-hydroxypropoxy, 2-hydroxypropoxy and 3-hydroxypropoxy.

Where optional substituents are chosen from "0, 1, 2 or 3" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups. An analogous convention applies to substituents chosen from "0, 1 or 2" groups and "1 or 2" groups.

"Heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, optionally substituted monocyclic ring containing 5 to 7 atoms of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a $-C(O)-$ and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, dioxolanyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, 2-oxazolidinonyl, 5-isoxazolonyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, 3-oxopyrazolin-5-yl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, and oxadiazolyl.

211

-14-

Suitably a "heterocyclyl" is morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,4-oxadiazolyl.

Conveniently "heterocyclyl" is oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, imidazolyl, furyl, thienyl, morpholine, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, and piperazinyl.

10 Suitable optional substituents for "heterocyclyl" as a saturated or partially saturated ring are 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, cyano, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2). Further suitable substituents for "heterocyclyl" as a saturated or partially saturated ring are 1, 2 or 3 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, methylthio, 15 methylsulfinyl and methylsulfonyl.

 Suitable optional substituents for "heterocyclyl" as an unsaturated ring are 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, amino, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), N-(C₁₋₄alkyl)amino and N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino. Further suitable optional substituents for "heterocyclyl" as an 20 unsaturated ring are 1, 2 or 3 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, methylthio, methylsulfinyl and methylsulfonyl.

 Examples of "(heterocyclyl)C₁₋₄alkyl" are morpholinomethyl, morpholinethyl, morpholinylmethyl, morpholinylethyl, piperidinomethyl, piperidinoethyl, piperidylmethyl, 25 piperidylethyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, oxazolylmethyl, oxazolylethyl, 1,3,4-oxadiazolylmethyl, 1,2,4-oxadiazolylmethyl, 1,2,4-oxadiazolylethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, furylmethyl, furylethyl, (thienyl)methyl, (thienyl)ethyl, pyrazinylmethyl, pyrazinylethyl, piperazinylmethyl and piperazinylethyl.

 Examples of "aryl" are optionally substituted phenyl and naphthyl.

30 Examples of "aryl(C₁₋₄)alkyl" are benzyl, phenethyl, naphthylmethyl and naphthylethyl.

 Suitable optional substituents for "aryl" groups are 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, amino, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylS(O)_b

-15-

(wherein b is 0, 1 or 2), *N*-(C₁₋₄alkyl)amino and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino. Further suitable optional substituents for "aryl" groups are 1, 2 or 3 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, methylthio, methylsulfinyl and methylsulfonyl.

5 "Heteroarylene" is a diradical of a heteroaryl group. A heteroaryl group is an aryl, monocyclic ring containing 5 to 7 atoms of which 1, 2, 3 or 4 ring atoms are chosen from nitrogen, sulphur or oxygen. Examples of heteroarylene are oxazolyene, oxadiazolyene, pyridylene, pyrimidinylene, imidazolyene, triazolyene, tetrazolyene, pyrazinyene, pyridazinyene, pyrrolyene, thienylene and furylene.

10 Suitable optional substituents for heteroaryl groups, unless otherwise defined, are 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, amino, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), *N*-(C₁₋₄alkyl)amino and *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂amino. Further suitable optional substituents for "heteroaryl" groups are 1, 2 or 3 substituents independently selected from fluoro, chloro, cyano, nitro, amino, methylamino, dimethylamino, hydroxy, methyl, ethyl, methoxy, methylthio, methylsulfinyl and methylsulfonyl.

Preferred values of A, Y, R¹, R⁴, r, m and n are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims, aspects or embodiments defined
20 hereinbefore or hereinafter.

In one embodiment of the invention are provided compounds of formula (1), in an alternative embodiment are provided pharmaceutically-acceptable salts of compounds of formula (1), in a further alternative embodiment are provided in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (1), and in a further alternative embodiment are provided
25 pharmaceutically-acceptable salts of in-vivo hydrolysable esters of compounds of formula (1).

Particular examples of in-vivo hydrolysable esters of compounds of the formula (1) are such esters of compounds of the formula (1) wherein Y comprises a group containing a carboxy group. Suitable esters are those hereinbefore described for carboxy groups.

In one aspect of the present invention there is provided a compound of formula (1) as
30 depicted above wherein A is phenylene.

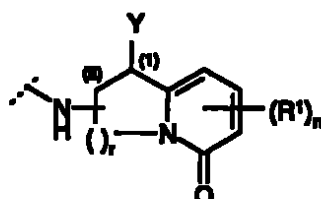
In another aspect of the invention A is heteroarylene.

12

-16-

Preferably A is selected from phenylene, pyridylene, pyrimidinylene, pyrrolylene, imidazolylene, triazolylene, tetrazolylene, oxazolylene, oxadiazolylene, thienylene and furylene.

In one embodiment, when A is heteroarylene, there is a nitrogen in a bridgehead position. In another embodiment, when A is heteroarylene, the heteroatoms are not in bridgehead positions. It will be appreciated that the preferred (more stable) bridgehead position is as shown below



In one aspect of the present invention m is 1 or 2.

10 In another aspect of the invention m is 1.

In one aspect of the present invention R⁴ is selected from hydrogen, halo, cyano, hydroxy, fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl.

In another aspect of the invention R⁴ is hydrogen or halo.

Preferably R⁴ is selected from hydrogen, chloro or bromo.

15 More preferably R⁴ is chloro.

In one aspect of the invention n is 0 or 1.

In one aspect preferably n is 1.

In another aspect, preferably n is 0.

When n is 2, and the two R¹ groups, together with the carbon atoms of A to which they are attached, form a 4 to 7 membered ring, optionally containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, S and N, conveniently such a ring is a 5 or 6 membered ring containing two O atoms (ie a cyclic acetal). When the two R¹ groups together form such a cyclic acetal, preferably it is not substituted. Most preferably the two R¹ groups together are the group -O-CH₂-O-.

25 In another aspect of the present invention R¹ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and C₁₋₄alkoxy.

In a further aspect R¹ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, -S(O)_bC₁₋₄alkyl (wherein b is 0, 1 or 2), C₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkoxy.

-17-

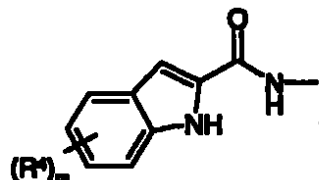
In a further aspect R^1 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, $-S(O)_bMe$ (wherein b is 0, 1 or 2), methyl and methoxy.

In a further aspect, R^1 is C_{1-4} alkyl.

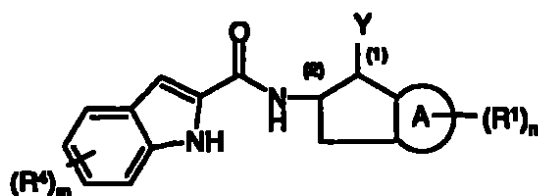
Preferably R^1 is selected from halo and C_{1-4} alkoxy.

5 In another embodiment preferably R^1 is selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, methoxy and $-O-CH_2-O-$.

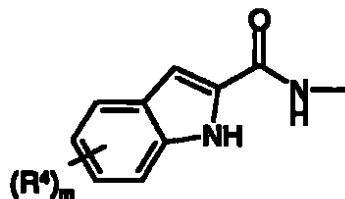
In one aspect of the invention r is 1 and when r is 1 the group



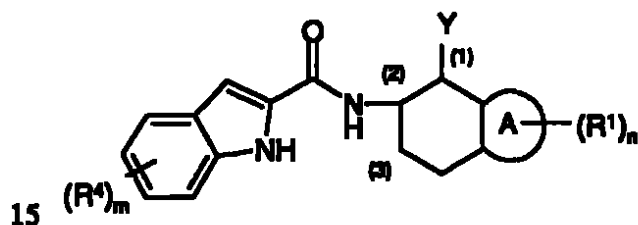
10 is a substituent on carbon (2) such that an example of when r is 1 is:



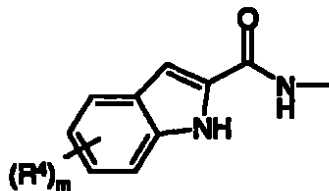
In another aspect of the invention r is 2 and when r is 2 the group



is a substituent on carbon (2) such that an example of when r is 2 is:

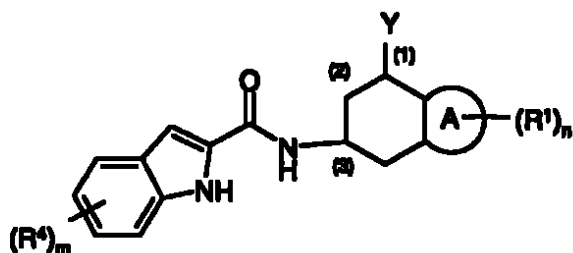


In another aspect of the invention r is 2 and when r is 2 the group



-18-

is a substituent on carbon (3) such that an example of when r is 2 is:



In one aspect of the invention Y is $-NR^2R^3$.

5 In another aspect of the invention Y is $-OR^3$.

Suitable values for R^2 and R^3 as heterocyclyl are morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl; piperazinyl, isothiazolidinyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, 10 pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,4-oxadiazolyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl.

More suitable values for R^2 and R^3 as heterocyclyl are pyridyl, pyrimidinyl and imidazolyl.

15 Further suitable values for R^2 and R^3 as heterocyclyl are tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl.

In one aspect of the invention, R^2 and R^3 are independently selected from groups of the formulae B and B' as hereinbefore described.

In one aspect of the invention R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, 20 hydroxy, C_{1-4} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^b groups], C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), cyano(C_{1-4})alkyl, phenyl, morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 25 pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,4-oxadiazolyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, $-COR^b$ and $-SO_bR^b$ (wherein b is 0, 1 or 2);

-19-

R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkoxy, hydroxy C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl], C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C_{1-4})alkyl, dihalo(C_{1-4})alkyl, trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, cyano(C_{1-4})alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl C_{1-4} alkyl, aryl, C_{1-4} alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C_{3-6} cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C_{1-4} alkylS(O)_c(C_{1-4})alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_3CONR^9R^{10}$, $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ and $-CH_2OCOR^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R^{13}), C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), $-C(=O)O^tBu$, C_{2-4} alkenyl, cyano(C_{1-4})alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or

R^9 and R^{10} together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^9 and R^{10} together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl and C_{1-4} alkoxy; or the ring may be optionally substituted on two adjacent carbons by $-O-CH_2-O-$ to form a cyclic acetal wherein one or both of the hydrogens of the $-O-CH_2-O-$ group may be replaced by a methyl;

R^{13} is selected from halo, trihalomethyl, and C_{1-4} alkoxy.

25

In a further aspect of the invention R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^8 groups], C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), $-COR^8$ and $-SO_bR^8$ (wherein b is 0, 1 or 2);

R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkoxy, hydroxy C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl], C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives

14
F

-20-

- thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, dihalo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups),
- 5 thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2),
- 10 C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₁₋₄alkylS(O)_c(C₁₋₄)alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;
- 15 R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R¹³), -C(=O)O^tBu, C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or
- R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^{9'} and R^{10'} together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the
- 20 ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl and C₁₋₄alkoxy; or the ring may be optionally substituted on two adjacent carbons by -O-CH₂-O- to form a cyclic acetal wherein one or both of the hydrogens of the -O-CH₂-O- group may be replaced by a methyl;
- R¹³ is selected from halo, trihalomethyl, and C₁₋₄alkoxy.
- 25 In another aspect of the invention R² and R³ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R⁸ groups], -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);
- R⁸ is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl,
- 30 C₁₋₄alkyl, amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, phenyl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl,

-21-

trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2 -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C₂₋₄alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano).

In one aspect, one of R⁹ and R¹⁰ is hydrogen and the other is selected from heterocyclyl and heterocyclyl(C₁₋₄alkyl). Conveniently R⁹ or R¹⁰ as heterocyclyl and heterocyclyl(C₁₋₄alkyl) is selected from oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, imidazolyl, furyl, thienyl, morpholine, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolynyl, piperazinyl, morpholinomethyl, morpholinethyl, morpholinylmethyl, morpholinylethyl, piperidinomethyl, piperidinoethyl, piperidylmethyl, piperidylethyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, imidazolylmethyl, imidazolylethyl, oxazolylmethyl, oxazolylethyl, 1,3,4-oxadiazolylmethyl, 1,2,4-oxadiazolylmethyl, 1,2,4-oxadiazolylethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, furylmethyl, furylethyl, (thienyl)methyl, (thienyl)ethyl, pyrazinylmethyl, pyrazinylethyl, piperazinylmethyl and piperazinylethyl;

wherein the heterocyclic ring is optionally substituted on any available atom by 1, 2 or 3 substituents independently selected from halo, cyano, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy and C₁₋₄alkylS(O)_b (wherein b is 0, 1 or 2), and additionally when the heterocyclyl ring is a heteroaryl ring, further suitable optional substituents are selected from nitro, amino, N-(C₁₋₄alkyl)amino and N,N-(C₁₋₄alkyl)₂amino, and/or wherein any heterocyclic ring is

165

-22-

optionally oxidised such that a $-\text{CH}_2-$ group is replaced by a $-\text{C}(\text{O})-$ and/or a ring sulphur atom is oxidised to form the S-oxide(s).

In another aspect of the invention R^2 is selected from hydrogen, acetyl or C_{1-4} alkyl.

In a further aspect of the invention, Y is NR^2R^3 and NR^2R^3 forms a 4 to 7 membered
 5 saturated, partially saturated or unsaturated ring, optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein any $-\text{CH}_2-$ may optionally be replaced by $-\text{C}(=\text{O})-$, and any N or S atom may optionally be oxidised to form an N-oxide or SO or SO_2 group respectively, and wherein the ring is optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and
 10 $\text{C}_{1-4}\text{alkylS}(\text{O})_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2).

Suitable values for NR^2R^3 as a 4 to 7 membered ring are morpholino, 2,5-dioxomorpholino, piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, piperazinyl and thiomorpholinyl.

In yet a further aspect of the invention R^3 is selected from hydrogen, 1,3-
 15 dihydroxyisopropyl, 1,2-dihydroxypropyl, cyanomethyl, trifluoromethylcarbonyl, carboxyacetyl, carboxymethyl, formyl, acetyl, carbamoylacetyl, carbamoylmethyl, methoxyacetyl, methoxypropanoyl, acetoxyacetyl, methanesulfonyl, chloromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, morpholinomethylcarbonyl, furylcarbonyl, thienylcarbonyl, nitrofurylcarbonyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, 4-methylpiperazinocarbonyl, *N*-ethylcarbamoyl,
 20 *N*-allylcarbamoyl, *N*-dinitrophenylcarbamoyl, pyridinylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-on-5-ylcarbonyl, hydroxyphenylcarbonyl, acryloyl, 2-(tert-butoxycarbonyl)methylcarbonyl, aminoacetyl, 1-amino-1-carboxypropanoyl, chloroacetyl, hydroxyacetyl, carbamoylacetyl, carbamoylmethyl, methoxyacetyl, methoxypropanoyl, acetoxyacetyl,
 25 hydroxypiperidinoaminoacetyl, hydroxypyrrolidinylaminoacetyl, *N*-methyl-*N*-hydroxyethylaminoacetyl, *N*-benzyl-*N*-hydroxyethylaminoacetyl, *N*-(2,3-dihydroxypropyl)-*N*-methylaminoacetyl, *N,N*-bis(hydroxyethyl)aminoacetyl, *N,N*-bis(hydroxypropyl)aminoacetyl, (1-amino-1-carbonylamino)ethylcarbonyl, 1-hydroxy-1-carboxyethylcarbonyl, tert-butoxycarbonylmethyl, 1,3-dihydroxyisoprop-2-ylcarbonyl, 1-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(carbamoyl)propanoyl, *N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)aminoacetyl, thienylmethyl,
 30 tetrazolylmethyl, [2-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl]methyl, *N*-(tert-butoxycarbonyl)aminoacetyl and *N*-(aminocarbonyl)-*N*-(tert-butoxycarbonyl)aminoacetyl.

In yet a further aspect of the invention R^3 is selected from hydrogen, 1,3-dihydroxyisopropyl, 1,2-dihydroxypropyl, cyanomethyl, trifluoromethylcarbonyl,

-23-

carboxyacetyl, carboxymethyl, acetylmethanesulfonyl, 1-amino-1-carboxyethylcarbonyl, aminoacetyl, 1-amino-1-carboxypropanoyl, chloroacetyl, hydroxyacetyl, *N*-methyl-*N*-hydroxyethylaminoacetyl, *N*-benzyl-*N*-hydroxyethylaminoacetyl, hydroxypiperidinoaminoacetyl, hydroxypyrrolidinylaminoacetyl, chloromethylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, thienylmethyl, tetrazolylmethyl, carbamoylacetyl, carbamoylmethyl, methoxyacetyl, methoxypropanoyl, acetoxycetyl, [2-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl]methyl, (1-amino-1-carboxylamino)ethylcarbonyl, *N*-(tert-butoxycarbonyl)aminoacetyl and *N*-(aminocarbonyl)-*N*-(tert-butoxycarbonyl)aminoacetyl.

10

A preferred class of compound is of the formula (1) wherein;

A is phenylene;

n is 0, 1 or 2;

15 R^1 is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

r is 1 or 2;

Y is -NR²R³ or -OR³;

20 R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R⁸ groups], C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), phenyl, morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,4-oxadiazolyl, 25 tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

30 R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkoxy, hydroxyC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkyl, , amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, aryl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, dihalo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl,

16
/

-24-

dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄alkyl, aryl, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₁₋₄alkylS(O)_c(C₁₋₄)alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), -

5 CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ and R¹⁰ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R¹³), C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups),

10 -C(=O)O^tBu, C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or

R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached, and/or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from

15 oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl and C₁₋₄alkoxy; or the ring may be optionally substituted on two adjacent carbons by -O-CH₂-O- to form a cyclic acetal wherein one or both of the hydrogens of the -O-CH₂-O- group may be replaced by a methyl;

R¹³ is selected from halo, trihalomethyl, and C₁₋₄alkoxy;

m is 1 or 2;

20 R⁴ is hydrogen or halo;

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

Another preferred class of compounds is of formula (1) wherein:

A is phenylene;

25 n is 0, 1 or 2;

R¹ is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

r is 1 or 2;

30 Y is -NR²R³ or -OR³;

R² and R³ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R⁸ groups], -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

-25-

- R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkoxy, hydroxy C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl], C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by
- 5 $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C_{1-4})alkyl, dihalo(C_{1-4})alkyl, trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, cyano(C_{1-4})alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C_{1-4})alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups),
- 10 thienyl(C_{1-4})alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C_{1-4} alkyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2),
- 15 C_{3-6} cycloalkyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), aryl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), benzyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), C_{1-4} alkyl $S(O)_c(C_{1-4})$ alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ and $-CH_2OCOR^9$;
- 20 R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R^{13}), $-C(=O)O^tBu$, C_{2-4} alkenyl, cyano(C_{1-4})alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano);
- R^{13} is selected from halo, trihalomethyl, and C_{1-4} alkoxy;
- m is 1;
- 25 R^4 is chloro;
- or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

Another preferred class of compound is of the formula (1) wherein:

- A is phenylene;
- 30 n is 0, 1 or 2;
- R^1 is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, $-SMe$, $-SOMe$, $-SO_2Me$ and, (when n is 2) methylenedioxy;

17
18

-26-

r is 1 or 2;

Y is $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^8 groups], $-\text{COR}^8$ and $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (wherein b is 0, 1 or 2);

- 5 R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alkyl, phenyl and aryl(C_{1-4})alkyl], C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C_{1-4})alkyl,
- 10 trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, cyano(C_{1-4})alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C_{1-4})alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C_{1-4})alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl,
- 15 pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C_{1-4} alkyl $\text{S}(\text{O})_b$ - (wherein b is 0, 1 or 2), C_{3-6} cycloalkyl $\text{S}(\text{O})_b$ - (wherein b is 0, 1 or 2), aryl $\text{S}(\text{O})_b$ - (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclyl $\text{S}(\text{O})_b$ - (wherein b is 0, 1 or 2), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$,
- 20 $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{N}-$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ and $-\text{CH}_2\text{OCOR}^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C_{2-4} alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano).

- 25 R^{13} is selected from halo, trihalomethyl, and C_{1-4} alkoxy;

m is 1;

 R^4 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

- 30 Another preferred class of compound is of the formula (1) wherein:

A is phenylene;

n is 0, 1 or 2;

-27-

R^1 is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

r is 1 or 2;

- 5 Y is selected from optionally substituted morpholino, 2,5-dioxomorpholino, piperidinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, piperazinyl and thiomorpholinyl; m is 1;

R^4 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

10

Another preferred class of compound is of the formula (1) wherein:

A is phenylene;

n is 0, 1 or 2;

- 15 R^1 is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

r is 1 or 2;

Y is -OR³;

R^3 is selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^8 groups],

- 20 -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

- R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, phenyl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-
25 membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon
30 by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or

18
/

-28-

2), C_{3-6} cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ and $-CH_2OCOR^9$;

- 5 R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C_{2-4} alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano);

m is 1 or 2;

R^4 is chloro or bromo;

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

A further preferred class of compound is of the formula (1) wherein;

A is phenylene;

n is 0;

- 15 r is 1;

Y is $-NR^2R^3$;

R^2 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^3 is selected from C_{1-4} alkyl [substituted by 1 or 2 R^b groups], $-COR^b$ and $-SO_bR^b$

(wherein b is 0, 1 or 2);

- 20 R^b is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, phenyl and aryl(C_{1-4})alkyl], C_{2-4} alkenyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted by $-C(O)OC_{1-4}$ alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C_{1-4})alkyl,
- 25 trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, cyano(C_{1-4})alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C_{1-4})alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C_{1-4})alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl,
- 30 pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C_{1-4} alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C_{3-6} cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2),

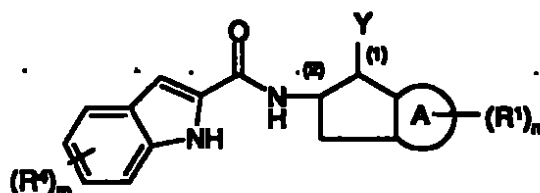
-29-

heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2 -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C₂₋₄alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano);

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

A further preferred class of compound is of the formula (1A)



(1A)

wherein

A is phenylene;

n is 0, 1 or 2;

R¹ is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

Y is -NR²R³;

R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

R³ is selected from C₁₋₄alkyl [substituted by 1 or 2 R⁸ groups], -COR⁸ and -SO₂R⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

R⁸ is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, phenyl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon

2819

-30-

by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ and R¹⁰ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C₂₋₄alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

A further preferred class of compound is of the formula (1) wherein;

15 A is heteroarylene;

n is 1 or 2;

R¹ is independently selected from halo, cyano, nitro, hydroxy, methyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, -SMe, -SOMe, -SO₂Me and, (when n is 2) methylenedioxy;

20 r is 1 or 2;

Y is -NR²R³ or -OR³;

R² and R³ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R⁸ groups], C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), phenyl, morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, 25 thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and 1,2,4-oxadiazolyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-oxotetrahydrothiopyranyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl, -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

30 R⁸ is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkoxy, hydroxyC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkyl, , amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl,

-31-

- CO₂C₁₋₄alkyl, aryl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, dihalo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl(C₁₋₄)alkyl, aryl,
- 5 C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₁₋₄alkylS(O)_c(C₁₋₄)alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -
- 10 CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R¹³), C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), -C(=O)O^tBu, C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or

- 15 R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^{9'} and R^{10'} together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl and C₁₋₄alkoxy; or the ring may be optionally substituted on two adjacent carbons by -O-CH₂-O- to form a cyclic acetal wherein
- 20 one or both of the hydrogens of the -O-CH₂-O- group may be replaced by a methyl;

R¹³ is selected from halo, trihalomethyl, and C₁₋₄alkoxy;

m is 1 or 2;

R⁴ is hydrogen or halo;

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

25

A preferred class of compound is of the formula (1) wherein;

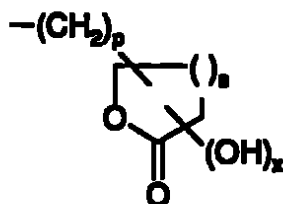
A is phenylene;

n is 1 or 2;

R¹ is independently selected from hydrogen, halo, cyano, nitro, hydroxy, fluoromethyl,

- 30 difluoromethyl, trifluoromethyl, C₁₋₄alkoxy and

R¹ is of the formula A' or A":



(A')



wherein x is 0 or 1, p is 0, 1, 2 or 3 and s is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen;

r is 1 or 2;

5 Y is $-\text{NR}^2\text{R}^3$ or $-\text{OR}^3$;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), cyano(C_{1-4})alkyl, fluoromethylcarbonyl, difluoromethylcarbonyl, trifluoromethylcarbonyl, C_{1-4} alkyl [substituted by 1 or 2 R^8 groups (provided that when there are 2 R^8 groups they are not substituents on the same carbon)], $-\text{COR}^8$ and $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (wherein b is 0, 1 or 2);

{ wherein R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C_{1-4})alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C_{1-4})alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, morpholino, pyridyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, cyclo(C_{3-8})alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano(C_{1-4})alkyl, amino(C_{1-4})alkyl (optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl), C_{1-4} alkyl $\text{S}(\text{O})_c(\text{C}_{1-4})$ alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{N}-$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, and $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$;

[wherein R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), C_{2-7} cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy

-33-

groups provided that when there are 2 hydroxy groups they are not substituents on the same carbon), C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano) and C₁₋₄alkyl substituted by R¹³;

(wherein R¹³ is selected from C₁₋₄alkoxy, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, C₁₋₄alkylS(O)_d(C₁₋₄)alkyl (wherein d is 0, 1 or 2)); and

R⁹ and R¹⁰ can together with the nitrogen to which they are attached form 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, nitroso, cyano, isocyano, amino, N-C₁₋₄alkylamino, N,N-(C₁₋₄)₂alkylamino, carbonyl, sulfo, C₁₋₄alkoxy, heterocyclyl, C₁₋₄alkanoyl, and C₁₋₄alkylS(O)_f(C₁₋₄)alkyl (wherein f is 0, 1 or 2));

m is 1 or 2;

R⁴ is hydrogen or halo;

or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

20

A further preferred class of compound is of the formula (1) wherein;

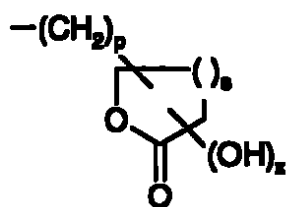
A is phenylene;

n is 1 or 2;

R¹ is independently selected from hydrogen, halo, nitro, hydroxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy

25 and

R¹ is of the formula A' or A'':



(A')

-CH₂CH(OH)(CH₂)_sCO₂H (A'')

wherein x is 0 or 1, p is 0, 1, 2 or 3 and s is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen;

21

-34-

r is 1;

Y is $-NR^2R^3$;

R^2 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^3 is selected from fluoromethylcarbonyl, difluoromethylcarbonyl,

- 5 trifluoromethylcarbonyl, C_{1-4} alkyl [substituted by 1 or 2 R^8 groups (provided that when there are 2 R^8 groups they are not substituents on the same carbon)], $-COR^8$ and $-SO_2R^8$ (wherein b is 0, 1 or 2);

- { wherein R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, furyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C_{1-4})alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C_{1-4})alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C_{1-4} alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, cyclo(C_{3-4})alkyl, C_{1-4} alkoxy, cyano(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkylS(O)_c(C_{1-4})alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), $-CH_2CH(CO_2R^9)N(R^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, and $-CH_2CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$;

- [wherein R^9 and R^{10} are independently C_{1-4} alkenyl or phenyl (optionally substituted by 20 nitro, halo or cyano)]]; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of:

- 25 5-chloro-2-[N-(1-hydroxyindan-2-yl)carbamoyl]indole;
5-chloro-N-[(1R,2R)-1-[(methylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide;
N-[(1R*, 2R*)-1-[(2-carboxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- 30 5-chloro-N-[(1R,2R)-1-[(3-methoxypropanoyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide;
N-[(1R,2R)-1-(acetylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide;

-35-

5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonylaminoacetamido)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-{[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-oxopentanoyl]amino}-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;

5 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-carbamoylacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-carboxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

10 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

2-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-[(3*R*)-3-amino-3-carbamoylpropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

15 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-1-[(methylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

20 5-chloro-*N*-[(1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(phenylmethyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

25 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)acetyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

30 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(bis(2-hydroxyethyl)amino]acetyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-[1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-[1-[(3*S*)-3-amino-3-carboxypropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

J22

-36-

- 5-chloro-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[[chloromethyl)sulfonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-(1-[[trifluoromethyl)sulfonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5 5-chloro-*N*-(1-[(cyanomethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-((1*R*,2*R*)-1-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 10 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(carboxymethylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- N*-[(1*S*,2*S*)-1-[acetyl(2-thienylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetyl-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- 15 chloroindole-2-carboxamide;
- N*-[(1*S*,2*S*)-1-(*N*-acetyl-*N*-[2-(ethoxycarbonyl)cycloprop-1-ylmethyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[*N*-acetyl-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- 20 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[bis-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[Acetyl(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(2-acetoxyacetyl)-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- 25 chloroindole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,5-dioxomorpholin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of:

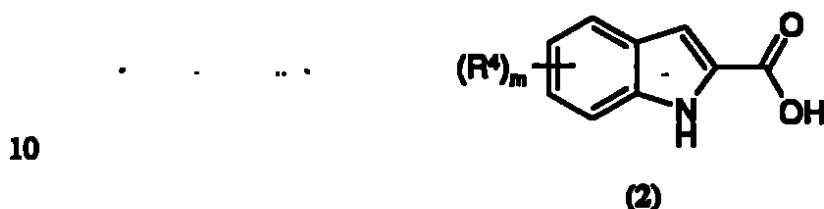
-37-

5-chloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-1*H*-indole-2-carboxamide;

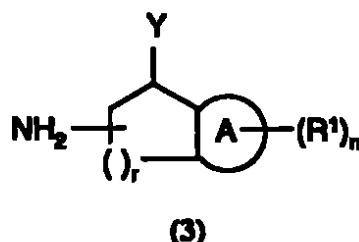
or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof.

5 Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof which process (wherein A, Y, R¹, R⁴, m, r and n are, unless otherwise specified, as defined in formula (1)) comprises of:

a) reacting an acid of the formula (2):



or an activated derivative thereof; with an amine of formula (3):



15 and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (1) into another compound of the formula (1);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester.

Specific reaction conditions for the above reaction are as follows.

20 **Process a)** Acids of formula (2) and amines of formula (3) may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, or for example carbonyldiimidazole, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodi-imide hydrochloride (EDCI) and dicyclohexyl-carbodiimide (DCCI), optionally in the presence of a catalyst such as 1-
 25 hydroxybenzotriazole, dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, di-isopropylethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and

23

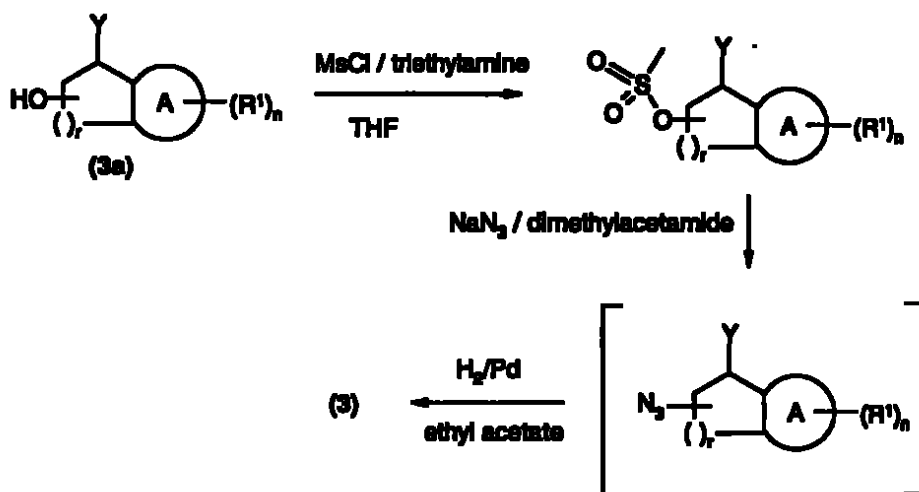
-38-

dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

The acids of formula (2) are commercially available or they are known compounds or they are prepared by processes known in the art.

Compounds of formula (3) where Y is OR³ are commercially available or they are known compounds or they are prepared by processes known in the art. When Y is NR²R³, the amines of formula (3) may be prepared according to Scheme 1:

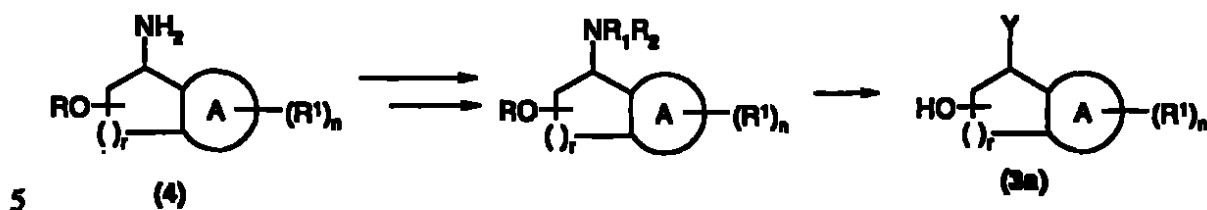


Scheme 1

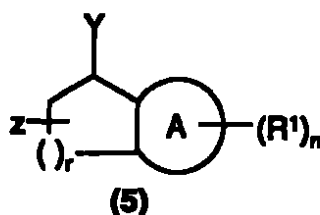
Compounds of formula (3a) are commercially available or they are known compounds or they are prepared by processes known in the art. For example, starting from primary amines of formula (4), in which R is H or a suitable protecting group, one or both of R¹ and/or R² may be introduced by acylation, (for example reacting with acetoxyacetic acid and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride (EDAC)), alkylation, reductive alkylation, sulphonation or related processes, followed by O-deprotection when appropriate. Alternatively, one or both of R¹ and/or R² may be obtained by modification of functionality in groups previously thus introduced, by reduction, oxidation, hydrolysis (for example the

-39-

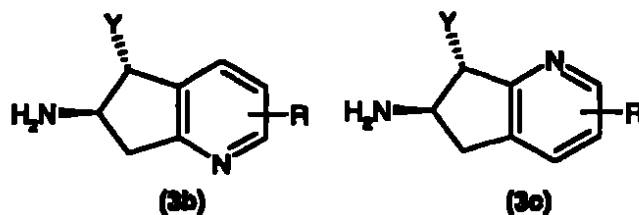
conversion of an acetoxy group to a hydroxy group), nucleophilic displacement, amidation, or a related process, or a combination of these processes, followed by O-deprotection when appropriate. It will be appreciated that such modifications may include modifications which convert one compound of the formula (1) into another compound of the formula (1).



Amines of formula (3) may alternatively be obtained by applying the processes described for the preparation of compounds of formula (3a) to compounds of formula (5) in which Z is NH_2 or a nitrogen atom with one or two suitable protecting groups.



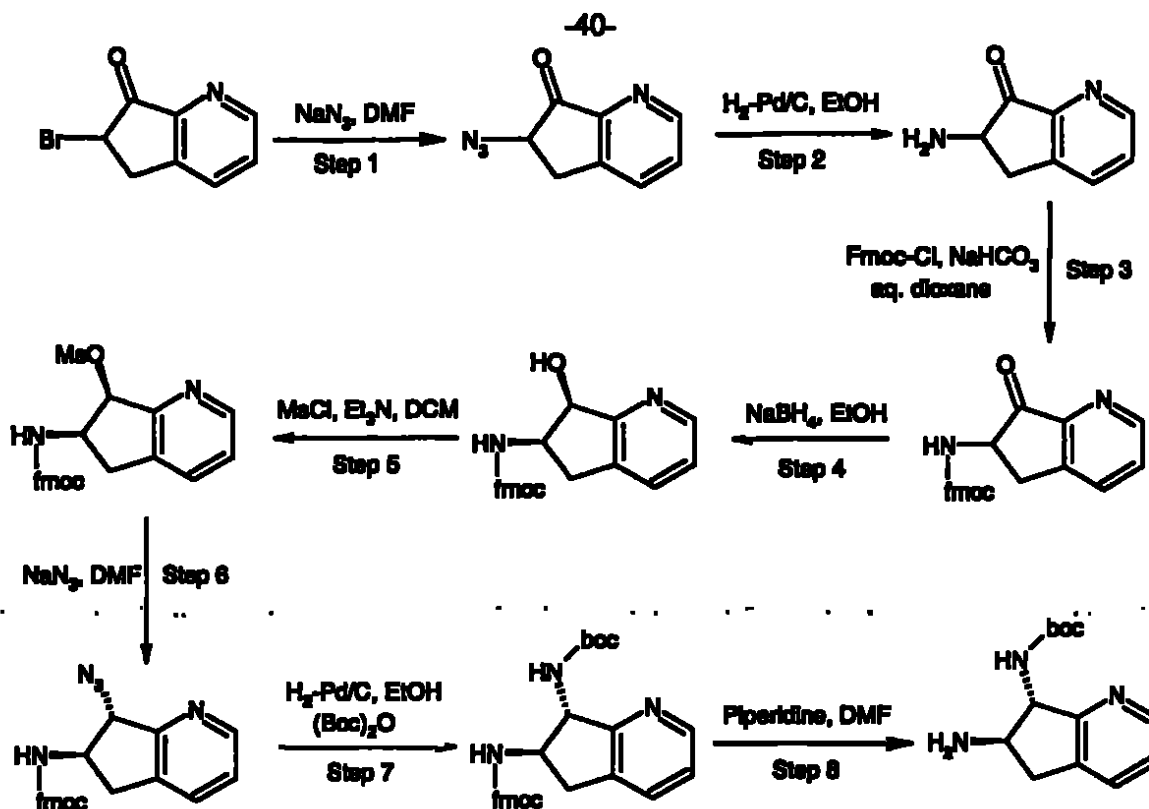
10 Compounds of the formula (3) where $r = 1$ and wherein A is heteroarylene can be prepared from suitably functionalised cycloalkyl fused heterocycles. For example, when A is pyridine,



compounds of formula (3b) and (3c) may be prepared from the corresponding pyridinone regioisomer according to Scheme 2 :-

15

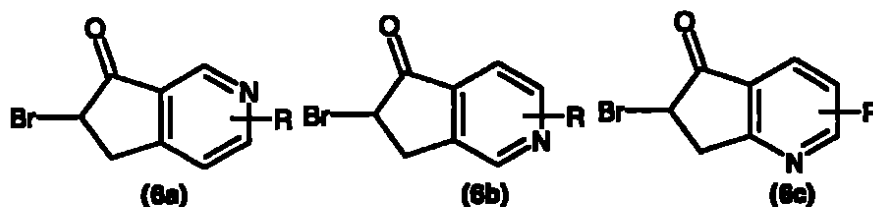
24



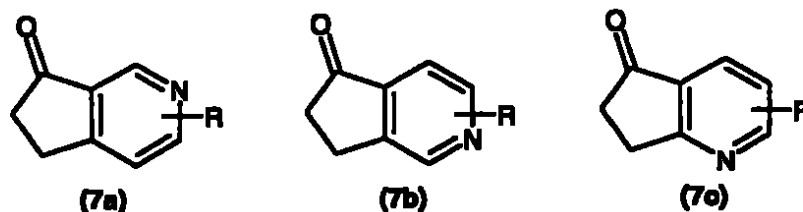
Scheme 2

Step 1 is performed on a compound known in the literature (*Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 1995, 14, JP 07070136). Steps 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 are performed using standard techniques known in the art.

It will be appreciated that the bromopyrindinone isomers (6a, 6b and 6c) could



be converted to the corresponding heterocyclic version of (3) by the means described in Scheme 2. The bromopyrindinones can be prepared from the corresponding pyrindinone by standard techniques known in the art. The pyrindinones (7a, 7b, 7c) are known in the literature or they are prepared by processes known in the art.



-41-

The process described above and shown in Scheme 2 may also be applied to other six membered heterocycles containing more than one nitrogen.

It will be appreciated that, in a similar manner, compounds of the formula (3) wherein A is heteroarylene containing a bridgehead nitrogen can be prepared from the appropriate suitably functionalised cycloalkyl fused heterocycles.

It will be appreciated that the processes described above for formation and modification of Y as NR^1R^2 may be applied similarly whether to make the compound of formula (3) before coupling to the acid of formula (2) or whether to the product of such a coupling.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention, for example R^1 and R^4 , may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions may convert one compound of the formula (1) into another compound of the formula (1). Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogen group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphonyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley

25
J

-42-

and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

-43-

Certain intermediates in the preparation of a compound of the formula (1) are novel and form another aspect of the invention.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possesses glycogen phosphorylase inhibitory activity. This property may be assessed, for example, using the procedure set out below.

Assay

The activity of the compounds is determined by measuring the inhibitory effect of the compounds in the direction of glycogen synthesis, the conversion of glucose-1-phosphate into glycogen with the release of inorganic phosphate, as described in EP 0 846 464 A2. The reactions were in 96well microplate format in a volume of 100 μ l. The change in optical density due to inorganic phosphate formation was measured at 620nm in a Labsystems iEMS Reader MF by the general method of (Nordlie R.C and Arion W.J, Methods of Enzymology, 1966, 619-625). The reaction is in 50mM HEPES (N-(2-Hydroxyethyl)piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid);4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid), 2.5mM MgCl₂, 2.25mM ethylene glycol-bis(b-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid, 100mM KCl, 2mM D-(+)-glucose pH7.2, containing 0.5mM dithiothreitol, the assay buffer solution, with 0.1mg type III glycogen, 0.15ug glycogen phosphorylase α (GP α) from rabbit muscle and 0.5mM glucose-1-phosphate. GP α is pre-incubated in the assay buffer solution with the type III glycogen at 2.5 mg ml⁻¹ for 30 minutes. 40 μ l of the enzyme solution is added to 25 μ l assay buffer solution and the reaction started with the addition of 25 μ l 2mM glucose-1-phosphate. Compounds to be tested are prepared in 10 μ l 10% DMSO in assay buffer solution, with final concentration of 1% DMSO in the assay. The non-inhibited activity of GP α is measured in the presence of 10 μ l 10% DMSO in assay buffer solution and maximum inhibition measured in the presence of 30 μ M CP320626 (Hoover et al (1998) J Med Chem 41, 2934-8; Martin et al (1998) PNAS 95, 1776-81). The reaction is stopped after 30min with the addition of 50 μ l acidic ammonium molybdate solution, 12ug ml⁻¹ in 3.48% H₂SO₄ with 1% sodium lauryl sulphate and 10ug ml⁻¹ ascorbic acid. After 30 minutes at room temperature the absorbency at 620nm is measured.

The assay is performed at a test concentration of inhibitor of 10 μ M or 100 μ M. Compounds demonstrating significant inhibition at one or both of these concentrations may be further evaluated using a range of test concentrations of inhibitor to determine an IC₅₀, a concentration predicted to inhibit the enzyme reaction by 50%.

26
X
2

-44-

Activity is calculated as follows:-

% inhibition = $(1 - (\text{compound OD620} - \text{fully inhibited OD620}) / (\text{non-inhibited rate OD620} - \text{fully inhibited OD620})) \times 100$.

OD620 = optical density at 620nm.

- 5 Typical IC_{50} values for compounds of the invention when tested in the above assay are in the range 100 μ M to 1nM.

- The activity of the compounds is alternatively determined by measuring the inhibitory effect of the compounds on glycogen degradation, the production of glucose-1-phosphate from glycogen is monitored by the multienzyme coupled assay, as described in EP 0 846 464 A2, 10 general method of Pesce et al (Pesce, M A, Bodourian, S H, Harris, R C, and Nicholson, J F (1977) Clinical Chemistry 23, 1171 -1717). The reactions were in 384well microplate format in a volume of 50 μ l. The change in fluorescence due to the conversion of the co-factor NAD to NADH is measured at 340nm excitation, 465nm emission in a Tecan Ultra Multifunctional Microplate Reader. The reaction is in 50mM HEPES, 3.5mM KH_2PO_4 , 2.5mM $MgCl_2$, 15 2.5mM ethylene glycol-bis(b-aminoethyl ether) N,N,N',N' -tetraacetic acid, 100mM KCl, 8mM D-(+)-glucose pH7.2, containing 0.5mM dithiothreitol, the assay buffer solution. Human recombinant liver glycogen phosphorylase α (hrl GPa) 20nM is pre-incubated in assay buffer solution with 6.25mM NAD, 1.25mg type III glycogen at 1.25 mg ml^{-1} the reagent buffer, for 30 minutes. The coupling enzymes, phosphoglucomutase and glucose-6-phosphate 20 dehydrogenase (Sigma) are prepared in reagent buffer, final concentration 0.25Units per well. 20 μ l of the hrl GPa solution is added to 10 μ l compound solution and the reaction started with the addition of 20ul coupling enzyme solution. Compounds to be tested are prepared in 10 μ l 5% DMSO in assay buffer solution, with final concentration of 1% DMSO in the assay. The non-inhibited activity of GPa is measured in the presence of 10 μ l 5% DMSO in assay 25 buffer solution and maximum inhibition measured in the presence of 5mgs ml^{-1} N-ethylmaleimide. After 6 hours at 30°C Relative Fluoresence Units (RFUs) are measured at 340nm excitation, 465nm emission .

- The assay is performed at a test concentration of inhibitor of 10 μ M or 100 μ M. Compounds demonstrating significant inhibition at one or both of these concentrations may be 30 further evaluated using a range of test concentrations of inhibitor to determine an IC_{50} , a concentration predicted to inhibit the enzyme reaction by 50%.

Activity is calculated as follows:-

-45-

% inhibition = $(1 - (\text{compound RFUs} - \text{fully inhibited RFUs}) / (\text{non-inhibited rate RFUs} - \text{fully inhibited RFUs})) * 100$.

Typical IC_{50} values for compounds of the invention when tested in the above assay are in the range 100 μ M to 1nM. For example, Example 17 was found to have an IC_{50} of 7.4 μ M.

5 The inhibitory activity of compounds was further tested in rat primary hepatocytes. Rat hepatocytes were isolated by the collagenase perfusion technique, general method of Seglen (P.O. Seglen, Methods Cell Biology (1976) 13 29-83). Cells were cultured on Nunc six well culture plates in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) with high level of glucose containing 10% foetal calf serum, NEAA (non essential amino acids), Glutamine,
10 penicillin /streptomycin ((100units/100ug)/ml) for 4 to 6 hours. The hepatocytes were then cultured in the DMEM solution without foetal calf serum and with 10nM insulin and 10nM dexamethasone. Experiments were initiated after 18-20 hours culture by washing the cells and adding Krebs-Henseleit bicarbonate buffer containing 2.5mM $CaCl_2$ and 1% gelatin. The test compound was added and 5 minutes later the cells were challenged with 25nM glucagon. The
15 Krebs-Henseleit solution was removed after 60 min incubation at 37°C, 95% O_2 /5% CO_2 and the glucose concentration of the Krebs-Henseleit solution measured.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore in association
20 with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for
25 example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures
30 using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

27

-46-

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate, granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; 5 preservative agents such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

- 10 Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

- Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form 15 together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example 20 heptadecaethyleneoxycetanol, 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 long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or 25 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 (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid), colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

- 30 Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring

-47-

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 generally contain the active ingredient together 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 such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an 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 such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavouring and/or colouring agent.

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurised aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

28

-48-

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 2 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The compound of formula (1) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The inhibition of glycogen phosphorylase activity described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the subject of the present invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Simultaneous treatment may be in a single tablet or in separate tablets. For example in the treatment of diabetes mellitus chemotherapy may include the following main categories of treatment:

- 1) Insulin and insulin analogues;
- 2) Insulin secretagogues including sulphonylureas (for example glibenclamide, glipizide) and prandial glucose regulators (for example repaglinide, nateglinide);
- 3) Insulin sensitising agents including PPAR γ agonists (for example pioglitazone and rosiglitazone);
- 4) Agents that suppress hepatic glucose output (for example metformin).
- 5) Agents designed to reduce the absorption of glucose from the intestine (for example acarbose);

-49-

- 6) Agents designed to treat the complications of prolonged hyperglycaemia;
- 7) Anti-obesity agents (for example sibutramine and orlistat);
- 8) Anti-dyslipidaemia agents such as, HMG-CoA reductase inhibitors (statins, eg pravastatin); PPAR α agonists (fibrates, eg gemfibrozil); bile acid sequestrants (cholestyramine); cholesterol absorption inhibitors (plant stanols, synthetic inhibitors); bile acid absorption inhibitors (IBATi) and nicotinic acid and analogues (niacin and slow release formulations);
- 9) Antihypertensive agents such as, β blockers (eg atenolol, inderal); ACE inhibitors (eg lisinopril); Calcium antagonists (eg. nifedipine); Angiotensin receptor antagonists (eg candesartan), α antagonists and diuretic agents (eg. furosemide, benzthiazide);
- 10) Haemostasis modulators such as, antithrombotics, activators of fibrinolysis and antiplatelet agents; thrombin antagonists; factor Xa inhibitors; factor VIIa inhibitors; antiplatelet agents (eg. aspirin, clopidogrel); anticoagulants (heparin and Low molecular weight analogues, hirudin) and warfarin; and
- 11) Anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (eg. aspirin) and steroidal anti-inflammatory agents (eg. cortisone).

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore, for use in a method of treatment of a warm-blooded animal such as man by therapy.

According to an additional aspect of the invention there is provided a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore, for use as a medicament.

According to an additional aspect of the invention there is provided a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore, for use as a medicament in the treatment of type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac ischaemia or obesity in a warm-blooded animal such as man.

According to this another aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the

①29
M

-50-

treatment of type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac ischaemia or obesity in a warm-blooded animal such as man.

According to this another aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of type 2 diabetes in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of producing a glycogen phosphorylase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (1).

According to this further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac ischaemia or obesity in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (1).

According to this further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating type 2 diabetes in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (1).

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular cell-proliferation disease will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. A unit dose in the range, for example, 1-100 mg/kg, preferably 1-50 mg/kg is envisaged.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (1) and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of cell cycle activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or
5 ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulphate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- 10 (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates; where a Bond Elut column is referred to, this means a column containing 10 g or 20 g or 50 g of silica of 40 micron particle size, the silica being contained in a 60 ml disposable syringe and supported by a porous disc, obtained from Varian, Harbor City, California, USA under the name "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond
15 Elut" is a trademark; where a Biotage cartridge is referred to this means a cartridge containing KP-SIL™ silica, 60µ, particle size 32-63µm, supplied by Biotage, a division of Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- 20 (v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vi) where given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO- δ_6) as solvent unless
25 otherwise indicated, other solvents (where indicated in the text) include deuterated chloroform CDCl₃;
- (vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (viii) reduced pressures are given as absolute pressures in Pascals (Pa); elevated pressures are given as gauge pressures in bars;
- 30 (ix) solvent ratios are given in volume : volume (v/v) terms;
- (x) The following abbreviations are used:

30

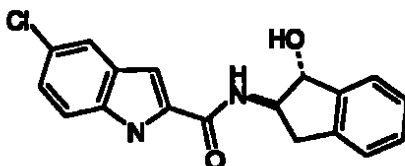
-52-

	EtOAc	ethyl acetate;
	MeOH	methanol;
	EtOH	ethanol;
	DCM	dichloromethane;
5	HOBt	1-hydroxybenzotriazole;
	DIPEA	di-isopropylethylamine;
	EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodi-imide hydrochloride;
	Et ₂ O	diethyl ether;
10	THF	tetrahydrofuran;
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
	HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> - tetramethyluroniumhexafluorophosphate
15	EDAC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride
	TFA	Trifluoroacetic acid
	DMTMM	4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
20	DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide

Certain intermediates described hereinafter within the scope of the invention may also possess useful activity, and are provided as a further feature of the invention.

Example 1: 5-Chloro-2-[*N*-(1-hydroxyindan-2-yl)carbamoyl]indole

25



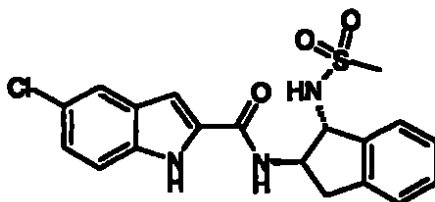
5-Chloro-1*H*-indole-2-carboxylic acid (116mg, 0.67mmol) was dissolved in DCM (10 ml) containing DIPEA (0.21 ml, 1.19mmol) and 2-aminoindan-1-ol (Method 1; 101mg, 0.67mmol) and HATU (247mg, 0.67mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for approximately 18 hours. The resulting solution was washed with water (20

-53-

ml) and the aqueous layer extracted with DCM (2 x 20 ml). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to give the title compound (195mg, 100%) as a white solid.

¹H NMR 2.83 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 4.40 (quin, 1H), 5.14 (d, 1H), 7.40 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 12.37 (s, 1H); m/z 325.

Example 2: 5-Chloro-N-[(1R,2R)-1-[(methanesulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide



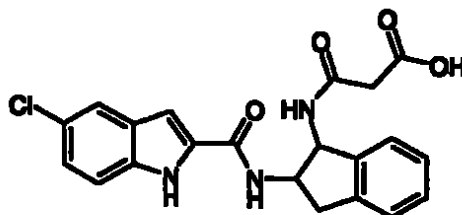
10 5-Chloro-1H-indol-2-carboxylic acid (196mg, 1.0mmol), N-[(1R,2R)-2-amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]methanesulfonamide (Method 2; 226mg, 1.0mmol), DIPEA (0.17 ml, 1.0mmol), and HOBT (130mg, 1.0mmol) was stirred in DCM (10 ml) for one minute. EDCI (240mg, 1.25mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with EtOAc, washed with water (2 x 25 ml), dried over magnesium
15 sulphate and evaporated to give the title compound (320mg, 79%) as a foam.

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.80 (broad s, 1H); m/z 402.4.

31

-54-

Example 3: N-((1*R, 2*R**)-1-[(2-Carboxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloroindole-2-carboxamide**



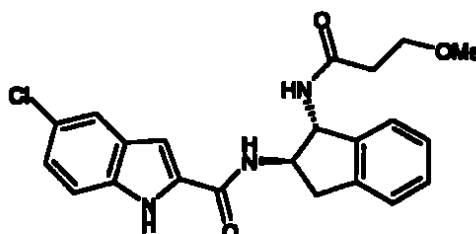
***rac*-N-(1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide**

5 (Method 4; 440mg, 1.0mmol) was suspended in a solution of DCM (10 ml), mono-*tert*-butyl malonate (160mg, 1.0mmol), DIPEA (0.35 ml, 2.0mmol) and HOBT (135mg, 1.0mmol) and stirred for 2 mins. EDCI (240mg, 1.25mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. Drying over magnesium sulphate followed by evaporation gave the *t*-butyl ester as
10 a white foam which was dissolved in DCM (10 ml) and trifluoroacetic acid and stirred at room temperature for 6 hours. The mixture was evaporated and co-evaporated with chloroform (2 x 10 ml). Trituration with Et₂O followed by filtration and drying gave the title compound (380mg, 92%) as a beige powder.

m/z 411.9.

15

Example 4: 5-Chloro-N-((1*R*,2*R*)-1-[(3-methoxypropanoyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide



DIPEA (180 μ L, 1.05 mmol), HOBT (68 mg, 0.5 mmol), 3-methoxypropanoic acid
20 (46 μ L, 0.5 mmol) and EDAC (120 mg, 0.63 mmol) were added to a suspension of *N*-[(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5, 220 mg, 0.5 mmol) in anhydrous DCM (7 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for approximately 16 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, the residue dissolved in EtOAc (10 mL), washed with water (2 x 10 mL),
25 brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced

-55-

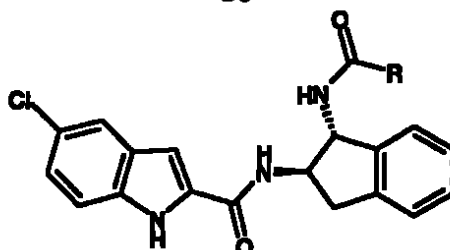
pressure and the residue triturated (DCM), collected by filtration, washed with hexane (2 x 5 mL) and dried to give the title compound (84 mg, 41%) as a brown solid.

¹H NMR 2.38 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (obs m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.73 (s, 1H); MS m/z 413, 415

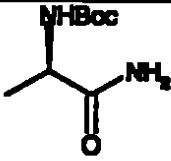
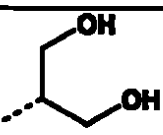
The following examples were made by a similar process to Example 4 using - [(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5) and the appropriate commercially available carboxylic acid.

- 10 **Example 5: N-[(1*R*,2*R*)-1-(Acetylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide**
- Example 6: 5-Chloro-N-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonylaminoacetamido)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide**
- Example 7: N-[(1*R*,2*R*)-1-[[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-oxopentanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide**
- 15 **Example 8: N-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-Carbamoyl)acetyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide**
- Example 9: N-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-Carboxy)acetyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide**
- 20 **Example 10: 5-Chloro-N-[(1*R*,2*R*)-1-[(hydroxy)acetyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide**
- Example 11: 2-Chloro-N-[(1*R*,2*R*)-1-[[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide**

-56-

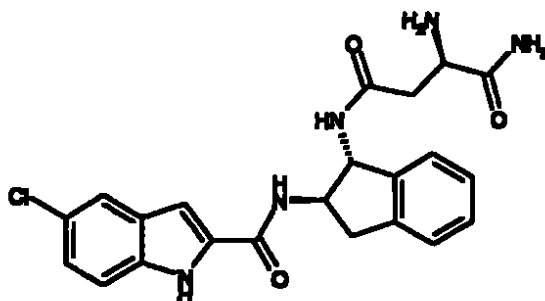


32

Ex	R	NMR	M/z
5	Me	(DMSO-d ₆) 1.88 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 3.23 (obs m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	368, 370
6	CH ₂ NHBoc	-	505, 507 (M+Na) ⁺
7		-	562, 564 (M+Na) ⁺
8	CH ₂ C(O)NH ₂	(DMSO-d ₆) 2.89 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	411, 413
9	CH ₂ CO ₂ H	(DMSO-d ₆) 2.88 (dd, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.17 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	412, 414
10	CH ₂ OH	(DMSO-d ₆) 2.89 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.17 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.73 (s, 1H)	-
11		(DMSO-d ₆) 2.85 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.51 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18 (m, 5H), 8.25 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 11.80 (s, 1H)	433, 435 (M-H) ⁻

-57-

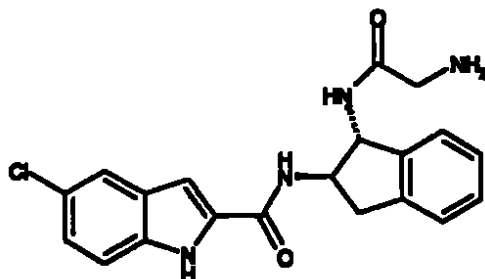
Example 12: N-[(1R,2R)-1-[(3R)-3-Amino-3-carbamoylpropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide



N-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-oxopentanoyl]amino]-2,3-dihydro-5 *1H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Example 7; 276 mg, 0.51 mmol) was dissolved in TFA (3 mL) and stirred at ambient temperature for 1 hour. The volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was azeotroped with chloroform (3 x 5 mL), triturated (Et₂O), filtered and dried to give the trifluoroacetate salt of the title compound (242 mg, 86%) as a yellow solid.

10 ¹H NMR 2.75 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 4.04 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.06 (br, 3H), 8.73 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.75 (s, 1H); MS *m/z* 440, 442.

Example 13: N-[(1R,2R)-1-[(Aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide



5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonylaminoacetamido)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Example 6; 330 mg, 0.75 mmol) was dissolved in DCM (10 mL), TFA (0.5 mL) was added and the reaction was stirred at ambient temperature for 8

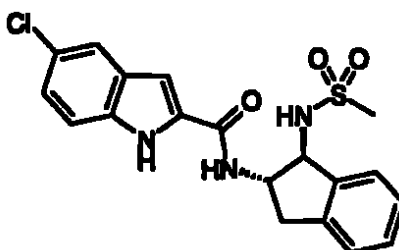
20 hours. The volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was azeotroped with chloroform (3 x 5 mL), triturated (Et₂O), filtered and dried to give the trifluoroacetate salt of the title compound (264 mg, 71%) as a yellow solid.

433

-58-

¹H NMR 2.94 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.62 (dd, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.56 (t, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.39 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.89 (m, 2H), 11.76 (s, 1H); MS m/z 383, 385.

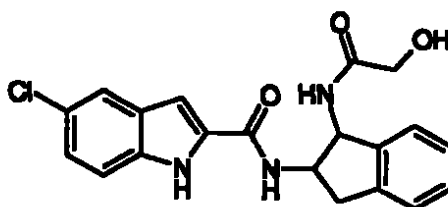
Example 14 5-Chloro-N-[(1S,2S)-1-[(methanesulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide



Prepared by a process similar to Example 2 using (1S,2S)-1-[(methanesulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl methanesulfonate (see Method 4a) and 5-Chloro indole-2-carboxylic acid.

¹H NMR 2.86 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 7.09-7.37 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 11.8 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁺ 402, 404.

Example 15: 5-Chloro-N-[1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide



5-Chloro-N-[1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide (Method 7a; 60mg, 0.12mmol) and sodium carbonate (100 mg) were dissolved in 1:1 dioxane:water (5 mL) and heated to reflux for 20 hours. The reaction was cooled, water (10 mL) added, filtered and the filter cake washed with water (3 x 1mL) and dried to give the title compound (40mg, 85%) as a white powder.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.15 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.74 (s, 1H); MS m/z 384, 386.

-59-

Examples 16-20 were made by the following method:

5-Chloro-*N*-[1-[(chloroacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 7, 200 mg, 0.5 mmol), Et₃N (418 µl, 3.0 mmol) and the corresponding amine (1.0mmol) were dissolved in THF (5mL) and stirred at ambient temperature for 24 hours. EtOAc (20 mL) was added and the mixture washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed under reduced pressure to give the title compounds.

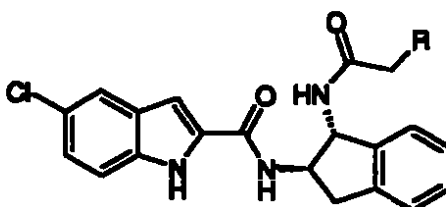
Example 16: 5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide

10 Example 17: 5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(phenylmethyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Example 18: 5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(3-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide

15 Example 19: 5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)acetyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide

Example 20: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(Bis(2-hydroxyethyl)amino]acetyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide



20

25

34

-60-

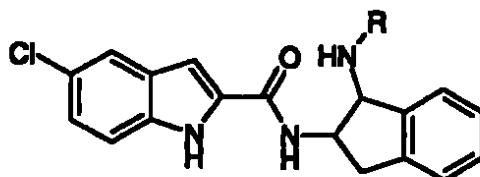
Ex	R	M/z
16		441, 443
17		455, 457
18		467, 469
19		453, 455
20		471, 473

Examples 21 and 22 were prepared by the following method:

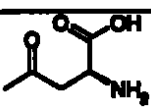
- rac-N*-[1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide trifluoroacetic acid salt (Method 4, 440 mg, 1.0 mmol), the corresponding carboxylic acid (1.0 mmol), DIPEA (350 μ L, 2.0 mmol) and HOBT (135 mg, 1.0 mmol) were dissolved in DCM (10 mL) and stirred for 5mins. EDCI (240 mg, 1.25 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24h and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (25 mL), washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO_4) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure.
- 10 The residue was dissolved in DCM (20 mL) and TFA (2 mL), stirred at ambient temperature for 4 hours, evaporated and co-evaporated with chloroform (2 x 10 mL) under reduced pressure and dried to give the title compound as a foam.

Example 21: *N*-[1-[(Aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide

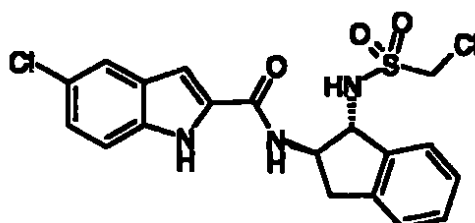
- 15 Example 22: *N*-[1-[(3*S*)-3-Amino-3-carboxypropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide



-61-

Ex	R	M/z
21		383, 385
22		441, 443

Example 23: 5-Chloro-N-((1*R*,2*R*)-1-(((chloromethyl)sulfonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide



5

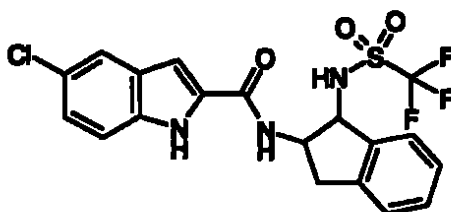
N-[(1*R*,2*R*)-1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide trifluoroacetic acid salt (Method 5, 2.2 g, 5.0 mmol) and Et₃N (2.1 mL, 15.0 mmol) dissolved in dry THF (30 mL) at 5°C, chloromethyl sulphonyl chloride (820 mg, 5.5 mmol) in dry THF (5 mL) was added and the reaction allowed to warm to ambient temperature for 2 hours. The

10 volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue dissolved in EtOAc (75 mL), washed with water (2 x 25 mL), brine (25 mL) and dried (MgSO₄). Removal of the volatiles under reduced pressure gave the title compound (2.16 g, 98%) as a buff powder.

¹H NMR 2.84 (dd, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.02 (m, 3H), 7.26 (m, 7H), 7.71 (s, 1H),

15 8.53 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 11.79 (s, 1H); MS *m/z* 438.3/440.3.

Example 24: *rac*-5-Chloro-N-(1-(((trifluoromethyl)sulfonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide



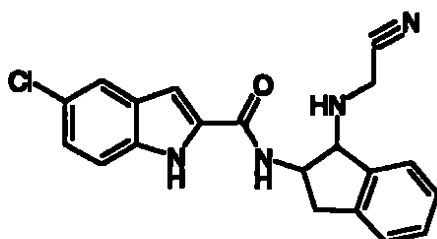
35

-62-

rac-*N*-(1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 4, 440 mg, 1.0 mmol) suspended in DCM (6 mL) at 5°C. Et₃N (420 µL, 3.0 mmol) and trifluoromethane sulphonic anhydride (200 µL, 1.2 mmol) were added and the reaction stirred at ambient temperature for 2 hours. EtOAc (25 mL) was added and the mixture was washed with saturated sodium bicarbonate (5 mL), water (2 x 5 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure to give the title compound (400mg, 87%) as a off-white powder.

¹H NMR 3.0 (dd, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.96 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS *m/z* 558, 460.

Example 25: *rac*-5-Chloro-*N*-(1-[(cyanomethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide

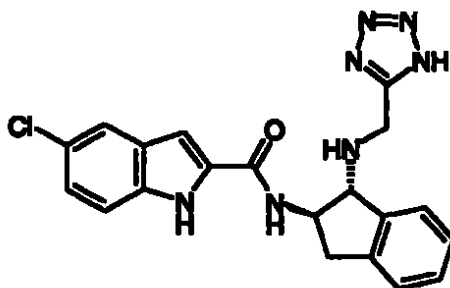


N-(1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide trifluoroacetic acid salt (Method 4, 220 mg, 0.5 mmol), DIPRA (260 µL, 1.5 mmol) and bromoacetonitrile (37 µL, 0.55 mmol) in acetonitrile (5 mL) were heated in a microwave to 180°C for 1 min. EtOAc (30 mL) was added and the mixture washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc:Hexane 1:1) to afford the title compound (110mg, 60%) as a white foam.

¹H NMR 2.93 (dd, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS *m/z* 365, 367.

-63-

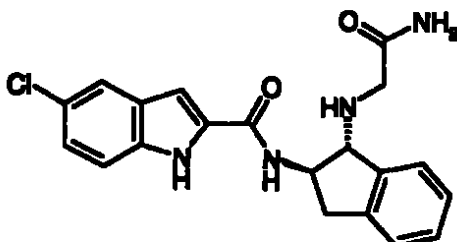
Example 26: 5-Chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide



5-Chloro-*N*-[1-[(cyanomethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide (Example 25; 182 mg, 0.5 mmol), sodium azide (195 mg, 3.0 mmol) and ammonium chloride (163 mg, 3.05 mmol) in DMA (5 mL) were heated in a microwave at 180°C for 1 min. EtOAc (50 mL) was added and the mixture washed with water (6 x 10 mL), brine (25 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure. The desired component was isolated by preparative HPLC (CH₃CN:water) to give the title compound (35 mg, 14%) as a pale orange powder.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (d, 1H); MS *m/z* (M-H)⁺ 407, 409.

Example 27: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-Amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide



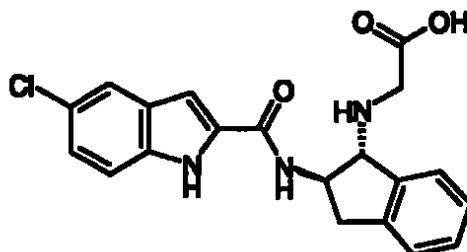
Prepared in a similar manner to Example 25 using *N*-[(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide trifluoroacetic acid salt (Method 5) as the amine and 2-bromoacetamide as electrophile.

¹H NMR 2.71 (s, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.26 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 11.75 (s, 1H); MS *m/z* (M-H)⁺ 382, 384.

36

-64-

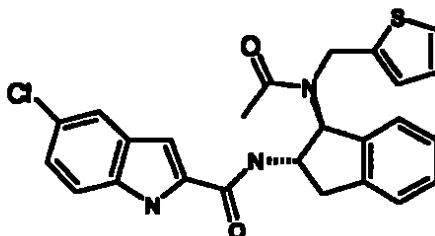
Example 28: N-[(1R,2R)-1-(Carboxymethylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide



tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-chloro-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylglycinate (Method 8, 230 mg, 0.52 mmol) was dissolved in DCM (10 mL). TFA (1 mL) was added and the reaction stirred at ambient temperature for 3 hours. Evaporation under reduced pressure, co-evaporation with CHCl₃ (2 x 10 mL) and crystallization from EtOAc gave the title compound (85 mg, 36%) as a powder.

¹H NMR 2.93 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.5 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 12.43 (s, 1H); MS *m/z* (M-H)⁺ 382, 384.

Example 29: N-[(1*S*,2*S*)-1-[Acetyl(2-thienylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide



2-Thiophenecarboxaldehyde (80 μ L, 0.8 mmol) and potassium acetate (90 mg, 0.9 mmol) were added to a solution of *N*-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5b, 400 mg, 0.9 mmol) in MeOH (10 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for approximately 5 mins then macroporous triethylammonium methyl polystyrene cyanoborohydride (540 mg, 0.9 mmol) was added and the reaction stirred at ambient temperature for a further 3 h. The reaction was then filtered and the volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford *N*-[(1*S*,2*S*)-1-[2-thienylmethyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide which was used crude in the next stage.

-65-

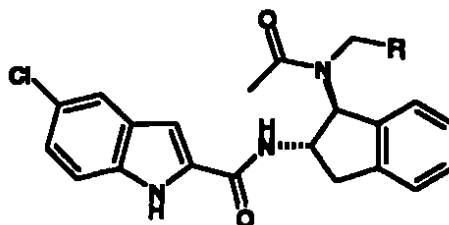
DIPEA (90 μ L, 0.5 mmol) and acetyl chloride (40 μ L, 0.5 mmol) were added to a solution of *N*-[(1*S*,2*S*)-1-[(2-thienylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (210 mg, 0.5 mmol) in anhydrous THF (7 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for approximately 3 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure the residue dissolved in EtOAc (5 mL), washed with water (2 x 5 mL), brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (SCX-2, MeOH:EtOAc 1:10) to afford the title compound (100 mg, 43%) as a white solid.

¹H NMR 2.45 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.5 (m, 11H), 8.80 (d, 1H), 11.80 (s, 1H); MS *m/z* 464.

The following examples were made by the process of Example 29 using *N*-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5b) and the appropriate commercially available aldehyde:

Example 30: *N*-[(1*S*,2*S*)-1-[*N*-Acetyl-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide

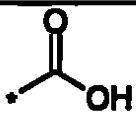
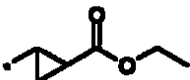
Example 31: *N*-[(1*S*,2*S*)-1-[*N*-Acetyl-*N*-[2-(ethoxycarbonyl)cycloprop-1ylmethyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide



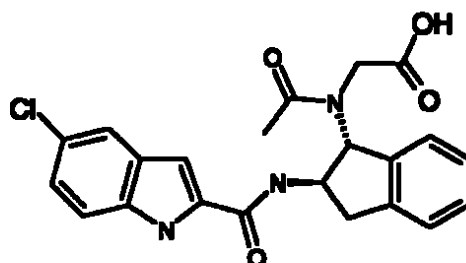
20

25

-66-

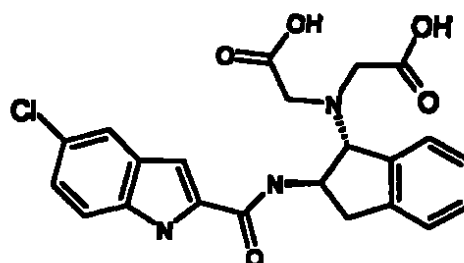
Ex	R	NMR	M/z
30		(DMSO-d ₆) 2.45 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.30 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.45 (t, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.75 (br s, 1H)	424 (M-H)
31		(DMSO-d ₆) 1.11 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.36 (m, 5H), 3.94 (m, 2H), 4.85 (br m, 1H), 5.45 (br m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.80 (br s, 1H)	494

Example 32: N-((1R,2R)-1-[N-Acetyl-N-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-chloroindole-2-carboxamide



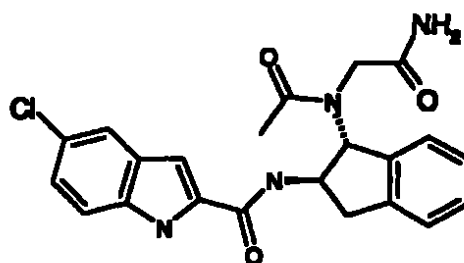
- 5 TFA (5 mL) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl [acetyl((1R,2R)-2-([(5-chloro-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino]acetate (Method 9, 138 mg, 0.3 mmol) in DCM (10 mL) and the reaction was stirred at ambient temperature for 1h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (100 mg, 83%) as a white solid.
- 10 ¹H NMR 2.42 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.25 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 11.73, (s, 1H); MS m/z 426.

-67-

Example 33: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[Bis-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide

TFA (5 mL) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl [((1*R*,2*R*)-2-[(5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]diacetate (Method 10, 280 mg, 0.5 mmol) in DCM (10 mL) and the reaction was stirred at ambient temperature for 1 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (150 mg, 68%) as a white solid.

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.71 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.30 (m, 10 7H), 7.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); MS *m/z* 442, 309.

Example 34: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[Acetyl(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide

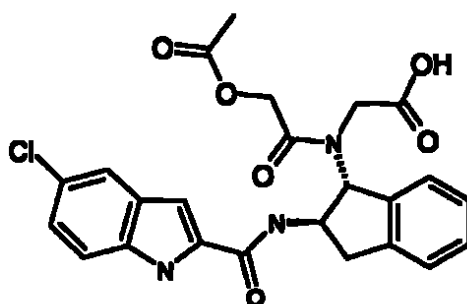
Acetyl chloride (20 μ L, 0.32 mmol) was added to a solution of *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Example 27, 122 mg, 0.32 mmol) in THF (10 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 1 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure the residue dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (40 mg, 29%) as a white solid.

¹H NMR 2.49 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.29 (brs, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.28 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 11.78, (s, 1H); MS *m/z* 447 (M+NH₄)⁺ 309.

38

-68-

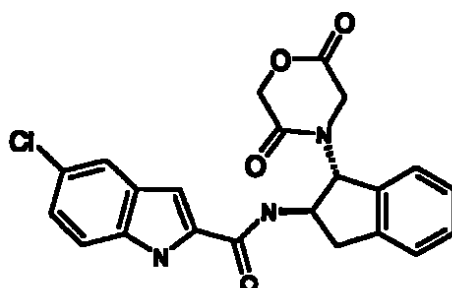
Example 35: N-[(1R,2R)-1-[N-(2-Acetoxyacetyl)-N-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide



TFA (3ml) was added to a solution of 1,1-dimethylethyl [[[acetyloxy)acetyl]][(1R,2R)-2-[[[(5-chloro-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino]acetate (Method 11, 200 mg, 0.4 mmol) in DCM (10 mL) and the reaction was stirred at ambient temperature for 2 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (130 mg, 99%) as a white solid.

¹H NMR 2.49 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.80 (m, 3H), 5.98 (d, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.71 (brd, 1H), 11.52, (s, 1H); MS m/z 484.

Example 36: 5-Chloro-N-[(1R,2R)-1-(2,5-dioxomorpholin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-1H-indole-2-carboxamide



15

Potassium carbonate (20 mg) and MeOH (1 mL) were added to a solution of N-[(1R,2R)-1-[N-(2-acetoxyacetyl)-N-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide (Example 35, 184 mg, 0.38 mmol) in THF (5 mL) and the reaction was stirred at ambient temperature for 24 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, the residue dissolved in water and acidified to pH 2.0 and then extracted into EtOAc (3 x 10 mL). The volatiles were removed by evaporation under

20

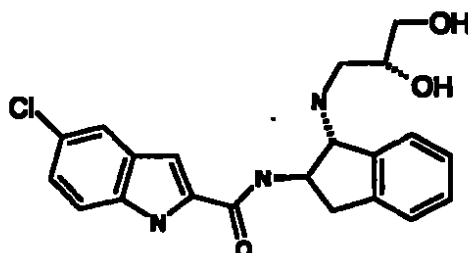
-69-

reduced pressure and the residue purified by column chromatography (EtOAc:isohexane 1:4) to afford the title compound (50 mg, 31%) as a white solid.

¹H NMR 3.07 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.82 (m, 3H), 5.96 (d, 1H), 7.18 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS m/z(M-H)⁺ 422.

5

Example 37: 5-Chloro-N-((1R,2R)-1-(((2R)-2,3-dihydroxypropyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide



2,3-O-(S)-Isopropylidene-L-glyceraldehyde (98 mg, 0.75 mmol) and potassium acetate
 10 (75 mg, 0.75 mmol) were added to a solution of N-((1R,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide (Method 5, 328 mg, 0.75 mmol) in MeOH (10 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for approximately 5 mins then macroporous triethylammonium methyl polystyrene cyanoborohydride (352 mg, 0.9 mmol) was added and the reaction stirred at ambient temperature for a further 5 h. The reaction was then filtered
 15 and the volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to 5-chloro-N-((1R,2R)-1-(((4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide which was used crude in the next stage.

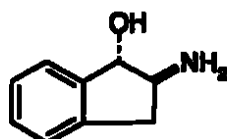
TFA (3 mL) was added to a solution of 5-chloro-N-((1R,2R)-1-(((4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)amino)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-indole-2-carboxamide (100 mg,
 20 0.23 mmol) in DCM (10 mL) and the reaction was stirred at ambient temperature for 24 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (90 mg, 100%) as a white solid.

¹H NMR 2.94 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.53 (q, 1H), 4.35 (m, 3H), 4.77 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); MS m/z 400.

25

239

-70-

Method 1:**(+/-)-trans-2-Aminoindan-1-ol**

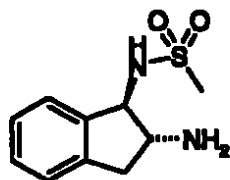
Isoamyl nitrite (15 ml, 108mmol) was added to a solution of indan-1,2-dione (12g, 90mmol) in MeOH (380 ml) at 45°C followed by concentrated HCl (12 ml) dropwise over 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 3 hours at room temperature. Excess isoamyl nitrite (1 ml) and concentrated HCl (1 ml) was added and the suspension stirred for a further 15 minutes. On cooling to room temperature a white precipitate formed. The precipitate was filtered off and washed with cold MeOH (40 ml) followed by Et₂O (40 ml) to afford indan-1,2-dione-2-oxime (6.2g, 43%) as a white solid.

¹H NMR 3.80 (s, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 2H); m/z 162.

A solution of indan-1,2-dione-2-oxime (6.2g, 39mmol) in EtOH (470 ml) and 4MHCl/Dioxane (36 ml) was hydrogenated at room temperature and 40 psi. The reaction mixture was filtered through celite, washed with EtOH (30 ml) and concentrated under reduced pressure to give 10g of an off-white solid which was recrystallised from EtOH to give the title compound (5g, 86%) as a white solid.

¹H NMR: 2.80 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.73 (q, 1H), 5.12 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 7.2 (m, 4H), 8.60 (s, 2H).

20

Method 2**N-[1R,2R)-2-Amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]methanesulfonamide**

(1R,2S)-1-Amino-2-hydroxyindan (3.0g, 20mmol) was dissolved in dry THF (40 ml) and triethylamine (8.4 ml, 60.0mmol) at 10°C. Methane sulphonyl chloride (5.0g, 44.0mmol) dissolved in THF (10ml) was added at such a rate that the internal temperature remained below 15°C. Following the addition the mixture was stirred at room temperature for 20hours

-71-

and then evaporated. To the residue was added EtOAc (100 ml) and the mixture washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and then water. The organic solution was dried over magnesium sulphate and evaporated to give (1*R*,2*S*)-1-methanesulphonamido-2-methylsulphonyloxyindan (5.7g, 93%) as a pale yellow solid.

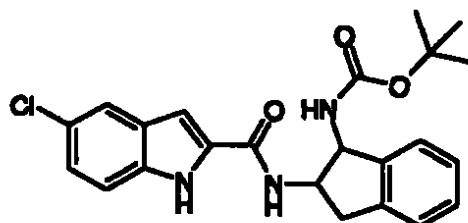
- 5 ¹H NMR: 3.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.90 (m, 1H); m/z 304.2.

(1*R*,2*S*)-1-Methanesulphonamido-2-methylsulphonyloxyindan (2.0g, 6.56mmol) was dissolved in dry dimethyl acetamide (20 ml). Sodium azide (1.7g, 26.2mmol) was added and
10 the mixture heated to 90°C for 1 hour. The reaction was cooled, diluted with EtOAc (100 ml), washed with water (6 x 50 ml), dried over magnesium sulphate and filtered. 10% Palladium on activated carbon was added and the mixture stirred under a hydrogen atmosphere for 3 hours. Filtration through celite followed by evaporation gave the title compound (1.25 g, 83%) as a pale green solid.

- 15 ¹H NMR 1.70 (broad s, 2H), 2.72 (dd, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.20 (m, 4H); m/z 227.4.

Method 3

5-Chloro-2-(*N*-(1-(*N*-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino)indan-2-yl)carbamoyl) indole



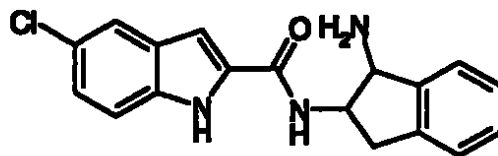
20

- 5-Chloro-indole-2-carboxylic acid (5.0g, 25.6mmol), (+/-)-*trans*-2-amino-1-{*N*-[(1,1-dimethylethoxy)]carbonylamino}indan (6.3g, 25.6mmol), DIPEA (4.5 ml, 25.6mmol) and HOBT (3.5g, 25.6mmol) was stirred in DCM (100 ml) at room temperature for 2 minutes.
25 EDCI (6.1g, 32.0mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was diluted with EtOAc (250 ml) and washed with water and brine. Drying over magnesium sulphate followed by evaporation gave the crude material which was purified by silica chromatography with hexane:EtOAc to give the title compound (9.1 g, 83%) as a pale pink foam.

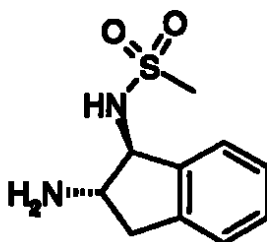
40

-72-

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.15 (m, 6H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 11.78 (broad s, 1H).

Method 4**5 rac-N-(1-Amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide**

5-Chloro-2-(N-(1-[N-(1,1-dimethylethoxy)carbonylamino]indan-2-yl)carbamoyl) indole (Method 3; 5.0g, 11.74mmol) was dissolved in DCM (50 ml). Trifluoroacetic acid (10 ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was
 10 evaporated then co-evaporated with chloroform (2 x 50 ml) and triturated with Et₂O to give the trifluoroacetic acid salt of the title compound (5.0 g, 96%) as a beige powder.
¹H NMR 3.04 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.80 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.60 (broad s, 3H), 9.00 (d, 1H), 11.82 (broad s, 1H).

15 Method 4a**N-[1-(1S,2S)-2-Amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]methanesulfonamide**

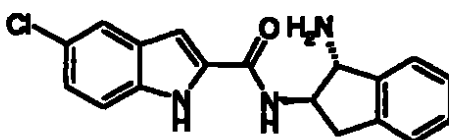
This compound was prepared according to the process of Method 2, starting from (1S,2R)-1-amino-2-hydroxyindan to give the intermediate (1S,2R)-1-[(methylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl methanesulfonate:

¹H NMR 3.1 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.07-3.33 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.95 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁺ 304.

and then the required final product:

25 ¹H NMR 1.96 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.56 (s, 1H); MS m/z 227.

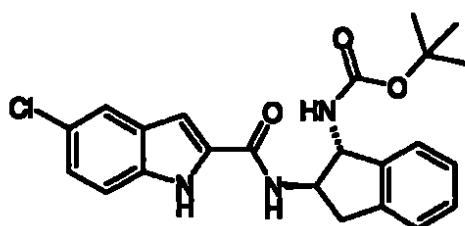
-73-

Method 5**N-[(1R,2R)-1-Amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide**

- 5 *tert*-Butyl ((1*R*,2*R*)-2-[[*(*5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate (Method 5a; 1.0g, 2.35mmol) was dissolved in DCM (10 mL), TFA (2 mL) was added and the mixture stirred for approximately 70 hours. Evaporation under reduced pressure followed by co-evaporation with chloroform (2 x 10 mL) and drying gave the title compound as the trifluoroacetate salt (1.0 g, 100%) as a pale brown amorphous powder.
- 10 ¹H NMR 3.03 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.99 (d, 1H); MS *m/z* 326, 328.

Method 5a

- tert*-Butyl ((1*R*,2*R*)-2-[[*(*5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)carbamate**
- 15



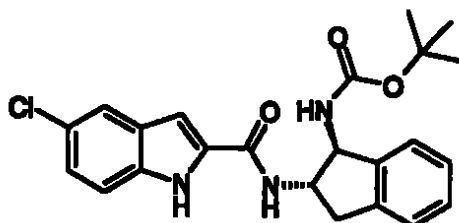
- 5-Chloroindole-2-carboxylic acid (391 mg, 2 mmol), *tert*-Butyl [(1*R*,2*R*)-2-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate (497 mg, 2 mmol), DIPEA (350 μ L, 2 mmol) and HOBT (270 mg, 2 mmol) were dissolved in DCM (10 mL), stirred for 5 mins, then EDCI (479mg, 2.5 mmol) was added and the reaction stirred for 3 hours. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, EtOAc (25 mL) was added and the organic solution washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure to give the title compound (800 mg, 94%) as a pale brown foam.
- 25 ¹H NMR 1.47 (s, 9H), 2.9 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.5 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 11.85 (s, 1H), MS *m/z* 426, 428.

2241

-74-

Method 5b

tert-Butyl ((1S,2S)-2-[[[(5-chloro-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]carbamate



5 5-Chloroindole-2-carboxylic acid (2.8g, 14 mmol), *tert*-Butyl [(1S,2S)-2-amino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]carbamate (3.47g, 14mmol), DIPEA (4.9ml, 28mmol) and HOBT (1.89g, 14mmol) were dissolved in DCM (100 mL), stirred for 5 mins, then EDCI (3.2g, 16.7mmol) was added and the reaction stirred for 3 hours. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, EtOAc (125 mL) was added and the organic solution

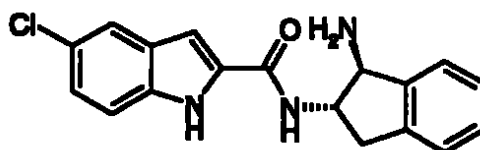
10 washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure to give the title compound (5.7g, 93%) as a pale brown foam.

¹H NMR 1.47 (s, 9H), 2.9 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.5 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 11.85 (s, 1H), MS m/z 426, 428.

15

Method 6

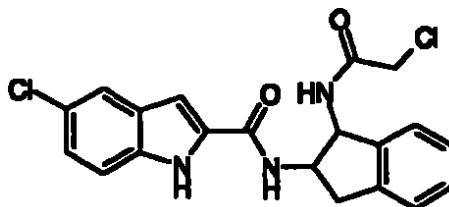
N-[(1S,2S)-1-Amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-5-chloro-1H-indole-2-carboxamide



20 *tert*-Butyl ((1S,2S)-2-[[[(5-chloro-1H-indol-2-yl)carbonyl]amino]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]carbamate (Method 5b; 5.7g, 2.35mmol) was dissolved in DCM (70 mL), TFA (13 mL) was added and the mixture stirred for approximately 20 hours. Evaporation under reduced pressure followed by co-evaporation with chloroform (2 x 50 mL) and drying gave the title compound as the trifluoroacetate salt (5.5 g, 97%) as a pale brown amorphous

25 powder.

¹H NMR 3.03 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.99 (d, 1H); MS m/z 326, 328.

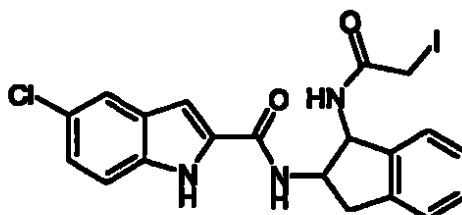
Method 7***rac*-5-Chloro-*N*-(1-[(chloroacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide**

- 5 ***N*-(1-Amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide**
trifluoroacetic acid salt (12.8 g, 29.1 mmol) and Et₃N (11.8 g, 116.4 mmol) were dissolved in DCM (500 mL) at 10°C. Chloroacetyl chloride (6.6 g, 58.2 mmol) in DCM (25 mL) was added, the reaction allowed to warm to ambient temperature, stirred for 1 hours, filtered and the filter cake washed with DCM (3 x 50 mL) and dried to give the title compound (9.0 g, 10 77%) as a white powder.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.74 (s, 1H); MS *m/z* 402, 404.

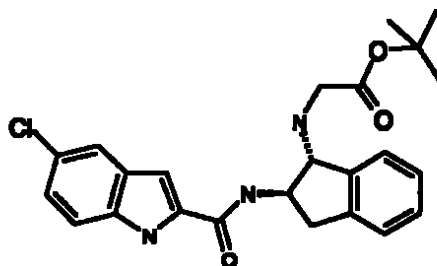
Method 7a

- 15 **5-Chloro-*N*-(1-[(iodoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide**

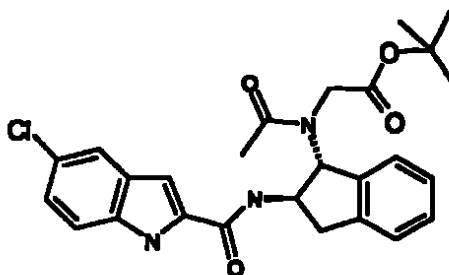


- 5-Chloro-*N*-(1-[(chloroacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide** (Method 7; 2.0 g, 5.0 mmol) and potassium iodide (2.0 g, 12.0 mmol) in acetone (50 mL) was heated at reflux for 6 hours and then cooled and the volatiles removed by
20 evaporation under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc (50 mL) washed with 1M aqueous sodium thiosulphate (2 x 25 mL), water (25 mL), brine (25 mL), dried (MgSO₄) and the volatiles removed by evaporation under reduced pressure to give the title compound (2.3 g, 92%) as a pale yellow powder.

- ¹H NMR 2.87 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.2 (m, 6H),
25 7.42 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.73 (s, 1H); MS *m/z* (M-H)⁺ 492, 494.

Method 8**1,1-Dimethylethyl [((1*R*,2*R*)-2-[[5-chloro-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]aminolacetate**

- 5 DIPEA (2.4 mL, 14 mmol) and *t*-butyl bromoacetate (610 μ L, 4.0 mmol) were added to a solution of *N*-[(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5, 2 g, 4.6 mmol) in CH₃CN (50 mL). The resulting suspension was stirred at 60°C for approximately 2 hours. Upon cooling the volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, the residue dissolved in EtOAc (50 mL), washed with
- 10 water (2 x 20 mL) and brine (50 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (EtOAc:isohexane 1:1) to afford the title compound (600 mg, 34%) as a white solid.
- ¹H NMR 1.36 (s, 9H), 2.95 (dd, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.67 (br t, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.82 (d,
- 15 1H), 11.8 (s, 1H); MS *m/z* 439.

Method 9**1,1-Dimethylethyl [acetyl((1*R*,2*R*)-2-[[5-chloro-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]aminolacetate**

20

DIPEA (80 μ L, 0.5 mmol) and acetyl chloride (30 μ L, 0.5 mmol) were added to a solution of 1,1-dimethylethyl [((1*R*,2*R*)-2-[[5-chloro-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]aminolacetate (Method 8, 200 mg, 0.5 mmol) in THF (10 mL). The

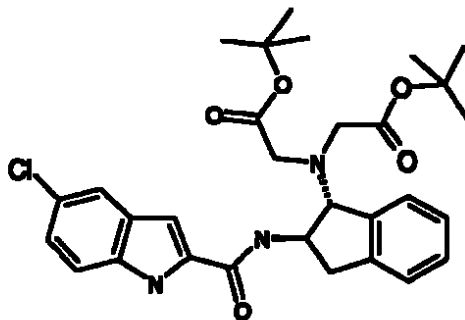
-77-

reaction was stirred at ambient temperature for approximately 1 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure the residue dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (2 x 10 mL), brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (EtOAc:isohexane 1:1) to afford the title compound (168 mg, 76%) as a white solid.

¹H NMR 1.34 (s, 9H), 2.99 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.38 (q, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.50 (m, 8H), 8.50 (d, 1H), 11.75, (s, 1H); MS *m/z* 504 (M+NH₄)⁺ 426.

10 Method 10

1,1-Dimethylethyl (((1*R*,2*R*)-2-(((5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)amino)diacetate



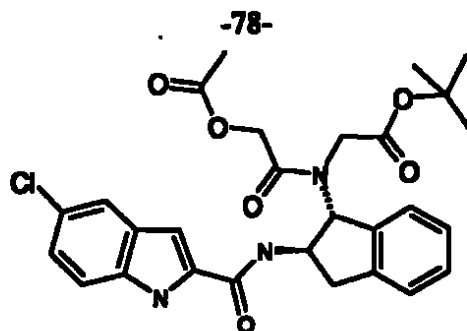
DIPEA (2.4 mL, 14 mmol) and *t*-butyl bromoacetate (610 μ L, 4.0 mmol) were added to a solution of *N*-((1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide (Method 5, 2 g, 4.6 mmol) in CH₃CN (50 mL). The resulting suspension was stirred at 60°C for approximately 2 h. Upon cooling the volatiles were removed by evaporation under reduced pressure, the residue dissolved in EtOAc (50 mL), washed with water (2 x 20 mL), brine (50 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue purified by column chromatography (EtOAc:isohexane 1:1) to afford the title compound (300 mg, 14%) as a white solid.

¹H NMR 1.45 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.85 (dd, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.71 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); MS *m/z* 554, 309.

25 Method 11

1,1-Dimethylethyl (((acetyloxy)acetyl)((1*R*,2*R*)-2-(((5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)amino)acetate

43

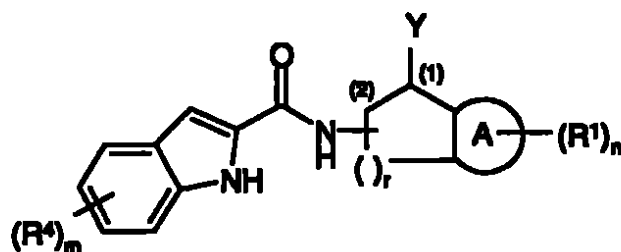


- Acetoxyacetic acid (54 mg, 0.5 mmol) and DMTMM (130 mg, 0.5 mmol) were added to a solution of dimethylethyl [((1*R*,2*R*)-2-(((5-chloro-1*H*-indol-2-yl)carbonyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)amino]acetate (Method 8, 200 mg, 0.5 mmol) in THF (10 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for approximately 18 h. The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure the residue dissolved in EtOAc (10 mL), washed with water (2 x 5 mL), brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The volatiles were removed by evaporation under reduced pressure to afford the title compound (215 mg, 80%) as a white solid.
- 10 ¹H NMR 1.40 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.88 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.86 (brd, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); MS *m/z* 562.

-79-

Claims

1. A compound of formula (1):



(1)

wherein:

A is phenylene or heteroarylene;

n is 0, 1 or 2;

m is 0, 1 or 2;

10 R^1 is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, *N*-C₁₋₄alkylcarbamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, sulphamoyl, *N*-C₁₋₄alkylsulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂sulphamoyl, -S(O)_bC₁₋₄alkyl (wherein b is 0, 1, or 2), C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkanoyloxy, hydroxyc₁₋₄alkyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy;

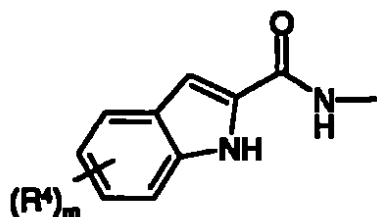
15 or, when n is 2, the two R^1 groups, together with the carbon atoms of A to which they are attached, may form a 4 to 7 membered ring, optionally containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from O, S and N, and optionally being substituted by one or two methyl groups;

R^4 is independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, fluoromethyl,

20 difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, carboxy, carbamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, C₁₋₄alkoxy and C₁₋₄alkanoyl;

r is 1 or 2; and

when r is 1 the group



25 is a substituent on carbon (2) and

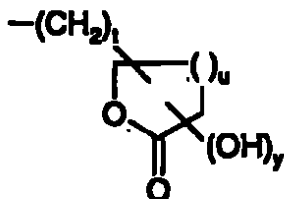
144

-80-

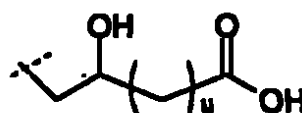
when r is 2 (thereby forming a six membered ring) the same group is a substituent on carbon (2) or on carbon (3);

Y is $-NR^2R^3$ or $-OR^3$;

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, carbamoyl, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups), cyano(C_{1-4})alkyl, heterocyclyl, aryl, C_{1-4} alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R^8 groups], $-COR^8$, $-SO_bR^8$ (wherein b is 0, 1 or 2) and groups of the formulae B and B':



(B)



(B')

10

wherein y is 0 or 1, t is 0, 1, 2 or 3 and u is 1 or 2; provided that the hydroxy group is not a substituent on the ring carbon adjacent to the ring oxygen; or

wherein NR^2R^3 may form a 4 to 7 membered saturated, partially saturated or unsaturated ring, optionally containing 1, 2 or 3 additional heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein any $-CH_2-$ may optionally be replaced by $-C(=O)-$, and any N or S atom may optionally be oxidised to form an N-oxide or SO or SO_2 group respectively, and wherein the ring is optionally substituted by 1 or 2 substituents independently selected from halo, cyano, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and $C_{1-4}alkylS(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2);

R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkoxy, cyano(C_{1-4})alkyl, amino(C_{1-4})alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C_{1-4} alkyl, hydroxy, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $-CO_2C_{1-4}$ alkyl, aryl and aryl(C_{1-4})alkyl], halo(C_{1-4})alkyl, dihalo(C_{1-4})alkyl, trihalo(C_{1-4})alkyl, hydroxy(C_{1-4})alkyl, dihydroxy(C_{1-4})alkyl, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkoxy$, 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, aryl, heterocyclyl, (heterocyclyl) $C_{1-4}alkyl$, C_{3-7} cycloalkyl (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy groups,

$C_{1-4}alkyl$ or $-C(O)OC_{1-4}alkyl$), $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkylS(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), C_{3-6} cycloalkyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), aryl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2), benzyl $S(O)_b-$ (wherein b is 0, 1 or 2),

25

-81-

$C_{1-4}alkylS(O)_c(C_{1-4}alkyl)$ (wherein c is 0, 1 or 2), $-N(OH)CHO$, $-C(=N-OH)NH_2$,
 $-C(=N-OH)NHC_{1-4}alkyl$, $-C(=N-OH)N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-C(=N-OH)NHC_{3-6}cycloalkyl$,
 $-C(=N-OH)N(C_{3-6}cycloalkyl)_2$, $-COCOOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-NHC(O)R^9$,
 $-C(O)NHSO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-NHSO_2R^9$, $(R^9)(R^{10})NSO_2$, $-COCH_2OR^{11}$, $(R^9)(R^{10})N$ - and
 5 $-COOR^9$, $-CH_2OR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-CH_2OCOR^9$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$,
 $-(CH_2)_wCH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ (wherein w is 1, 2 or 3), $-(CH_2)_wCH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$
 (wherein w is 1, 2 or 3);

R^9 , R^9 , R^{10} and R^{10} are independently selected from hydrogen, hydroxy, $C_{1-4}alkyl$
 (optionally substituted by 1 or 2 R^{13}), $C_{2-4}alkenyl$, $C_{3-7}cycloalkyl$ (optionally substituted by 1
 10 or 2 hydroxy groups), cyano($C_{1-4}alkyl$), trihaloalkyl, aryl, heterocyclyl, heterocyclyl($C_{1-4}alkyl$),
 $-C(=O)O(C_{1-4}alkyl)$; or

R^9 and R^{10} together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^9 and R^{10}
 together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the
 ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from
 15 oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl, $C_{1-4}alkoxy$ and heterocyclyl; or the ring
 may be optionally substituted on two adjacent carbons by $-O-CH_2-O-$ to form a cyclic acetal
 wherein one or both of the hydrogens of the $-O-CH_2-O-$ group may be replaced by a methyl;

R^{13} is selected from halo, trihalomethyl, and $C_{1-4}alkoxy$;

R^{11} is independently selected from hydrogen, $C_{1-4}alkyl$, and hydroxy $C_{1-4}alkyl$;
 20 or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof.

2. A compound of formula (1) as claimed in claim 1, wherein:

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy, $C_{1-4}alkyl$ [optionally
 substituted by 1 or 2 R^8 groups], $C_{3-7}cycloalkyl$ (optionally substituted with 1 or 2 hydroxy
 25 groups), cyano($C_{1-4}alkyl$), phenyl, morpholino, morpholinyl, piperidino, piperidyl, pyridyl,
 pyranlyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, thienyl, thiadiazolyl, piperazinyl, isothiazolidinyl,
 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl,
 3,5-dioxapiperidinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, isoxazolyl, 4-
 oxopyridyl, 2-oxopyrrolidyl, 4-oxothiazolidyl, furyl, thienyl, oxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, and
 30 1,2,4-oxadiazolyl, tetrahydrothiopyranlyl, 1-oxotetrahydrothiopyranlyl, 1,1-
 dioxotetrahydrothiopyranlyl, $-COR^8$ and $-SO_2R^8$ (wherein b is 0, 1 or 2);

R^8 is independently selected from hydrogen, hydroxy, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$,
 $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkoxy$, hydroxy $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkyl$, , amino($C_{1-4}alkyl$) [optionally substituted

-82-

on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, aryl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, dihalo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, heterocyclyl, heterocyclylC₁₋₄alkyl, aryl, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), benzylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₁₋₄alkylS(O)_c(C₁₋₄)alkyl (wherein c is 0, 1 or 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R¹³), C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), -C(=O)O^tBu, C₂₋₄alkenyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or

R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached, and/or R^{9'} and R^{10'} together with the nitrogen to which they are attached, form a 4- to 6-membered ring where the ring is optionally substituted on carbon by 1 or 2 substituents independently selected from oxo, hydroxy, carboxy, halo, nitro, cyano, carbonyl and C₁₋₄alkoxy; or the ring may be optionally substituted on two adjacent carbons by -O-CH₂-O- to form a cyclic acetal wherein one or both of the hydrogens of the -O-CH₂-O- group may be replaced by a methyl;

R¹³ is selected from halo, trihalomethyl, and C₁₋₄alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

3. A compound of formula (1) as claimed in claim 1 or claim 2, wherein:

R² and R³ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl [optionally substituted by 1 or 2 R⁸ groups], -COR⁸ and -SO_bR⁸ (wherein b is 0, 1 or 2);

R⁸ is independently selected from hydrogen, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, amino(C₁₋₄)alkyl [optionally substituted on nitrogen by 1 or 2 groups selected from C₁₋₄alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, phenyl and aryl(C₁₋₄)alkyl], C₂₋₄alkenyl, C₃₋₇cycloalkyl (optionally substituted by -C(O)OC₁₋₄alkyl), 5- and 6-membered cyclic acetals and mono- and di-methyl derivatives thereof, halo(C₁₋₄)alkyl, trihalo(C₁₋₄)alkyl, hydroxy(C₁₋₄)alkyl, dihydroxy(C₁₋₄)alkyl, cyano(C₁₋₄)alkyl, furyl (optionally

-83-

substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl (optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), morpholino, furyl(C₁₋₄)alkyl (wherein furyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), thienyl(C₁₋₄)alkyl (wherein thienyl is optionally substituted on carbon by 1 or 2 nitro groups), 1,2,4-oxadiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, pyrrolidinyl, piperidyl, 5 pyridyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 1-oxo-tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothienyl, phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, cyano, hydroxy and C₁₋₄alkyl), pyrazinyl, piperazinyl, 4-methylpiperazino, C₁₋₄alkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), C₃₋₆cycloalkylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), arylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2), heterocyclylS(O)_b- (wherein b is 0, 1 or 2 -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, 10 (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ and -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ and R^{10'} are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl (optionally substituted by 1 or 2 hydroxy groups), C₂₋₄alkenyl, and phenyl (optionally substituted by 1 or 2 groups selected from nitro, halo, hydroxy and cyano); or a pharmaceutically acceptable salt 15 or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

4. A compound of the formula (1) as claimed in any preceding claim, wherein Y is NR²R³; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

20 5. A compound of the formula (1) as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein Y is OR³; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

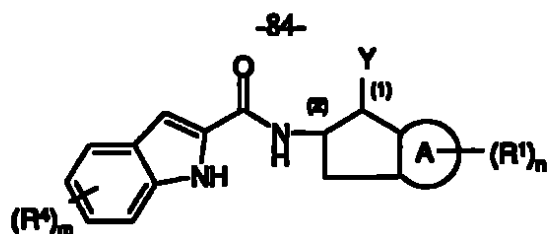
6. A compound of the formula (1) as claimed in any preceding claim wherein m is 1 and R⁴ is chlorine; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

25

7. A compound of the formula (1) as claimed in any preceding claim wherein A is phenylene; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

8. A compound of the formula (1) as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein A is 30 heteroarylene; or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

9. A compound of the formula (1) as claimed in any preceding claim, which is a compound of formula (1A):

46
/

(1A)

or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

- 5 10. A compound of the formula (1) as claimed in claim 1, which is any one of:
- 5-chloro-2-[*N*-(1-hydroxyindan-2-yl)carbamoyl]indole;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(methylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-
- carboxamide;
- N*-[(1*R**, 2*R**)-1-[(2-carboxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-
- 10 carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-methoxypropanoyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-
- indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-(acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonylaminoacetamido)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-
- 15 indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-{[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-oxopentanoyl]amino}-2,3-dihydro-1*H*-
- inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-carbamoylacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-
- carboxamide;
- 20 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-carboxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-
- carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-
- carboxamide;
- 2-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propanoyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-
- 25 inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(3*R*)-3-amino-3-carbamoylpropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-
- chloroindole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-
- carboxamide;

-85-

- 5-chloro-*N*-{(1*S*,2*S*)-1-[(methylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-{1-[(hydroxyacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(2-hydroxyethyl)(phenylmethyl)amino]acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(3-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 10 1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)acetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-([(bis(2-hydroxyethyl)amino]acetyl)amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 15 *N*-{1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-{1-[(3*S*)-3-amino-3-carboxypropanoyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-5-chloroindole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(chloromethyl)sulfonyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 20 5-chloro-*N*-(1-[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-{1-[(cyanomethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 25 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- N*-[(1*R*,2*R*)-1-(carboxymethylamino)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;
- N*-{(1*S*,2*S*)-1-[acetyl(2-thienylmethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;
- 30 *N*-{(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetyl-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl}-5-chloroindole-2-carboxamide;

47
/

-86-

N-[(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetyl-*N*-[2-(ethoxycarbonyl)cycloprop-1-ylmethyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-[*N*-acetyl-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

5 *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[bis-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-[Acetyl(2-amino-2-oxoethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloro-1*H*-indole-2-carboxamide;

N-[(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(2-acetoxyacetyl)-*N*-(carboxymethyl)amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-5-chloroindole-2-carboxamide;

10 5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,5-dioxomorpholin-4-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

5-chloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-1*H*-indole-2-carboxamide;

15 or a pharmaceutically acceptable salt or an in-vivo hydrolysable ester thereof.

11. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

20

12. A compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, for use in a method of treatment of a warm-blooded animal such as man by therapy.

25 13. A compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, for use as a medicament.

14. A compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, for use as a medicament in
30 the treatment of type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac ischaemia or obesity in a warm-blooded animal such as man.

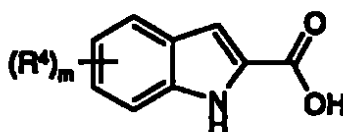
-87-

15. The use of a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of type 2 diabetes, insulin resistance, syndrome X, hyperinsulinaemia, hyperglucagonaemia, cardiac ischaemia or obesity in a warm-blooded animal such as man.

16. The use of a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt or in-vivo hydrolysable ester thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of type 2 diabetes in a warm-blooded animal such as man.

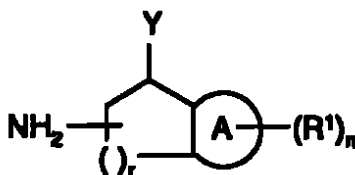
17. A process for the preparation of a compound of formula (1) as claimed in claim 1, which process comprises:

reacting an acid of the formula (2):



(2)

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (3):



(3)

and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (1) into another compound of the formula (1);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de septiembre de 2003 (12.09.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/074484 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 209/42,
401/12, 403/12, 409/12, 413/12, A61K 31/404, 31/40

Stuart, Norman, Lila [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB). SIMPSON, Iain [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB03/00883

(22) Fecha de Presentación Internacional:
4 de marzo de 2003 (04.03.2003)

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB).

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0205176.1 6 de marzo de 2002 (06.03.2002) GB

(81) Países designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD,
MK, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SZ, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
únicamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje,
S-151 85 (SE).

(84) Países designados (regionales): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W1K 1LN (GB).

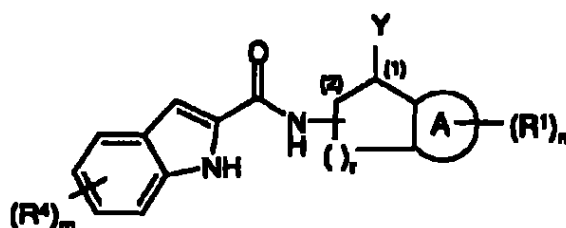
Publicado:
— con informe de búsqueda internacional

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
WHITTAMORE, Paul, Robert, Owen [GB/GB];
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). BENNETT,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE INDOLAMIDA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE GLUCÓGENO
FOSFORILASA



(57) Extracto: Amidas heterocíclicas de fórmula (1) en donde: es un enlace simple o doble (sic); A es fenileno
o heteroarileno; m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; R¹ se selecciona, por ejemplo, de halo, nitro, ciano, hidroxil, carboxil;
r es 1 ó 2; Y es -NR²R³ ó -OR³; R² y R³ se seleccionan, por ejemplo, de hidrógeno, hidroxil, arilo, heterocíclico y
C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R⁴); R⁴ se selecciona, por ejemplo, de hidrógeno,
halo, nitro, ciano, hidroxil, C₁₋₄alquilo, y C₁₋₄alcanolilo; R⁵ se selecciona, por ejemplo, de hidroxil, -COCOOR⁶, -
C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -NHC(O)R⁹, (R⁹)(R¹⁰)N- y -COOR⁹; R⁶ y R¹⁰ se seleccionan, por ejemplo, de hidrógeno, hidroxil,
C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R¹³); R¹³ se selecciona de hidroxil, halo, trihalometilo y C₁₋₄
alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable o su profármaco; poseen actividad inhibidora de glucógeno
fosforilasa y, por consiguiente, son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados con un aumento
de la actividad de glucógeno fosforilasa. Se describen procesos para la manufactura de dichos derivados de
amidas heterocíclicas y composiciones farmacéuticas que los contienen.

49
P

DERIVADOS DE INDOLAMIDA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE GLUCÓGENO FOSFORILASA

La presente invención se relaciona con derivados de amida heterocíclica, sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres hidrolizables *in vivo*. Estas amidas heterocíclicas poseen actividad inhibidora de glucógeno fosforilasa y, por consiguiente, son valiosas en el tratamiento de estados patológicos asociados con actividad creciente de glucógeno fosforilasa y, por lo tanto, son potencialmente útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre. La invención se relaciona igualmente con procesos para la manufactura de dichos derivados de amida heterocíclica, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en la manufactura de medicamentos para inhibir la actividad de glucógeno fosforilasa en un animal de sangre caliente como el hombre.

El hígado es el principal órgano que regula la glucemia en el estado posabsorptivo. Adicionalmente, aunque tiene un papel menor en la contribución a los niveles de glucosa sanguínea posprandial, la respuesta del hígado a fuentes exógenas de glucosa plasmática es clave para una habilidad de mantener la euglucemia. Se considera que una producción de glucosa hepática incrementada (HGO) desempeña un papel importante en mantener los niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas (FPG) observados en diabéticos tipo 2; particularmente aquellos con una FPG >140mg/dl (7.8mM). (Weyer et al, (1999), J Clin Invest 104: 787-794; Clore & Blackgard (1994), Diabetes 43: 256-262; De Fronzo, R. A., et al, (1992) Diabetes Care 15; 318 - 355; Reaven, G.M. (1995) Diabetologia 38; 3-13).

Puesto que las actuales terapias antidiabéticas orales fallan en llevar los niveles de FPG para que queden en el rango no diabético normal y puesto que niveles elevados de FPG (y glyHbA1c) son factores de riesgo para enfermedad macrovascular (Charles, M.A. et al (1996) Lancet 348, 1657-1658; Coutinho, M. et al (1999) Diabetes Care 22; 233-240; Shaw,

8
X

J.E. et al (2000) Diabetes Care 23, 34-39) y microvascular (DCCT Research Group (1993) New. Eng. J. Med. 329; 977-986); la reducción y normalización de niveles elevados de FPG continúa siendo una meta de tratamiento en diabetes sacarina (DM) tipo 2.

Se ha calculado que, después de un ayuno nocturno, 74% de HGO se derivaba de glucogenólisis con el resto derivado de precursores gluconeogénicos (Hellerstein et al (1997) Am J Physiol, 272: E163). La glucógeno fosforilasa es una enzima clave en la generación por glucogenólisis de glucosa-1-fosfato y, por lo tanto, glucosa en el hígado y además en otros tejidos tales como el tejido muscular y neuronal.

La actividad glucógeno fosforilasa del hígado es elevada en modelos animales diabéticos incluidos el ratón db/db y la rata fa/fa (Aiston S et al (2000). Diabetologia 43, 589-597).

Se ha demostrado que la inhibición de la glucógeno fosforilasa hepática con inhibidores de cloroindol (CP91149 y CP320626) reduce tanto la glucogenólisis estimulada por glucagón como la producción de glucosa en hepatocitos (Hoover et al (1998) J Med Chem 41, 2934-8; Martin et al (1998) PNAS 95, 1776-81). Adicionalmente, se reduce la concentración de glucosa plasmática, en una forma relacionada con la dosis, en ratones db/db y ob/ob luego del tratamiento con estos compuestos.

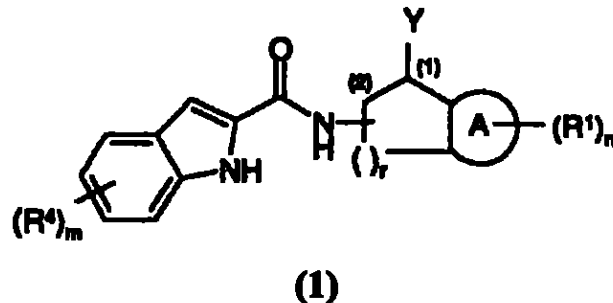
Estudios en perros conscientes con prueba de provocación al glucagón en la ausencia y presencia de otro inhibidor de glucógeno fosforilasa, Bay K 3401, muestran también la utilidad potencial de tales agentes donde hay elevados niveles de circulación de glucagón, como en la diabetes tipo 1 y tipo 2. En la presencia de Bay R 3401, la producción de glucosa hepática y la glucosa plasmática arterial luego de una prueba de provocación al glucagón se redujeron significativamente (Shiota et al, (1997), Am J Physiol, 273: E868).

Las amidas heterocíclicas de la presente invención poseen actividad inhibidora de glucógeno fosforilasa y, por consiguiente, se espera que sean útiles en el tratamiento de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca y

SI

obesidad, particularmente diabetes tipo 2.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee un compuesto de fórmula (1):



en donde:

A es fenileno o heteroarileno;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, *N*-C₁₋₄alquilcarbamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, sulfamoilo, *N*-C₁₋₄alquilsulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo, -S(O)_bC₁₋₄alquilo (en donde b es 0, 1, ó 2), C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, hidroxilC₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;

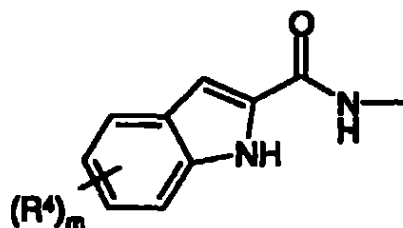
o, cuando n es 2, los dos grupos R¹, junto con los átomos de carbono de A a los cuales se unen, pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene en forma opcional 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y sustituyéndose de manera opcional por uno o dos grupos metilo;

R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carbamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi y C₁₋₄alcanoilo;

r es 1 ó 2; y

cuando r es 1, el grupo

SZ



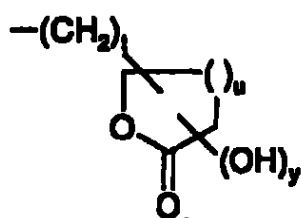
es un sustituyente en carbono (2) y

cuando r es 2 (formando así un anillo de seis miembros) el mismo grupo es un sustituyente en carbono (2) o en carbono (3);

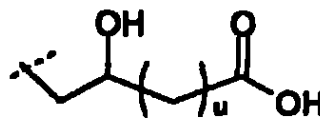
Y es $-NR^2R^3$ ó $-OR^3$;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxí, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, carbamoilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxí), ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, arilo, C_{1-4} alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], $-COR^8$, $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2) y

grupos de las fórmulas B y B':



(B)



(B')

en donde y es 0 ó 1, t es 0, 1, 2 ó 3 y u es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxí no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al oxígeno de anillo; o

en donde NR^2R^3 puede formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene de manera opcional 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, en donde cualquier $-CH_2-$ puede reemplazarse de manera opcional por $-C(=O)-$, y cualquier átomo N o S puede oxidarse de manera opcional para formar un N-óxido o grupo SO ó SO_2 respectivamente, y en donde el anillo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, C_{1-4} alquilo, hidroxí, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxí, C_{1-4}

alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₁₋₄alcoxi, ciano(C₁₋₄)alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, arilo y aril(C₁₋₄)alquil], halo(C₁₋₄)alquilo, dihalo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, hidroxiloC₁₋₄alcoxi, acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, arilo, heterociclilo, (heterociclil)C₁₋₄alquilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo,

C₁₋₄alquilo o -C(O)OC₁₋₄alquil), C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), bencilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₁₋₄alquilS(O)_c(C₁₋₄)alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -N(OH)CHO, -C(=N-OH)NH₂, -C(=N-OH)NHC₁₋₄alquilo, -C(=N-OH)N(C₁₋₄alquil)₂, -C(=N-OH)NHC₃₋₆cicloalquilo, -C(=N-OH)N(C₃₋₆cicloalquil)₂, -COCOOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -NHC(O)R⁹, -C(O)NHSO₂(C₁₋₄alquil), -NHSO₂R⁹, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹, (R⁹)(R¹⁰)N- y -COOR⁹, -CH₂OR⁹, -CH₂COOR⁹, -CH₂OCOR⁹, -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_wCH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ (en donde w es 1, 2 ó 3), -(CH₂)_wCH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰) (en donde w es 1, 2 ó 3);

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ y R^{10'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R¹³), C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), ciano(C₁₋₄)alquilo, trihaloalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclil(C₁₋₄alquil), -C(=O)O(C₁₋₄)alquilo; o

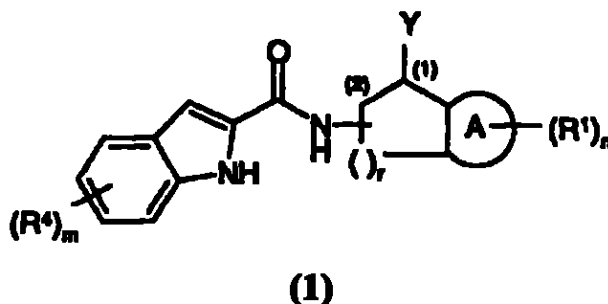
R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno al cual se unen, y/o R^{9'} y R^{10'} junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros, en donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxilo, halo, nitro, ciano, carbonilo, C₁₋₄alcoxi y heterociclilo; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por -O-CH₂-

O- para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos hidrógenos del grupo -O-CH₂-O- pueden reemplazarse por un metilo;

R¹³ se selecciona de halo, trihalometilo, y C₁₋₄alcoxi;

R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo, e hidroxiC₁₋₄alquilo; o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (1):



en donde:

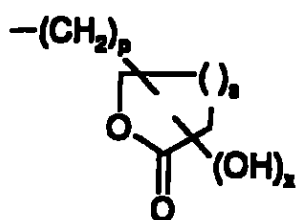
A es fenileno o heteroarileno;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

en donde R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, N-C₁₋₄alquilcarbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, sulfamoilo, N-C₁₋₄alquilsulfamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo, sulfino, sulfo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, hidroxiC₁₋₄alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₄alcoxi y

R¹ es de la fórmula A' o A'':



(A')

-CH₂CH(OH)(CH₂)_nCO₂H (A'')

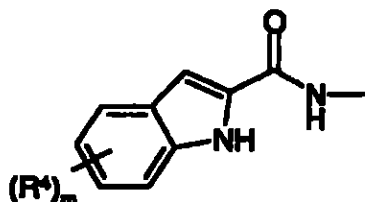
en donde x es 0 ó 1, p es 0, 1, 2 ó 3 y s es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxilo no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al

SS
120

oxígeno de anillo;

en donde R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, N - C_{1-4} alquilcarbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, sulfamoilo, N - C_{1-4} alquilsulfamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo, sulfinilo, sulfo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N - C_{1-4} alquilamino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, hidroxio- C_{1-4} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y trifluorometoxi;

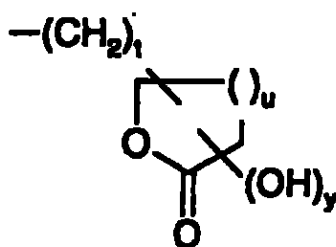
r es 1 ó 2; y cuando r es 1, el grupo



es un sustituyente en carbono (2) y cuando r es 2 (formando así un anillo de seis miembros) el mismo grupo es un sustituyente en carbono (2) o en carbono (3);

Y es $-NR^2R^3$ ó $-OR^3$;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), ciano(C_{1-4})alquilo, 4-butanolidilo, 5-pentanolidilo, 1-oxotetrahidrotiopirano, 1,1-dioxotetrahidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C_{1-4} alquilo [sustituido por 1 ó 2 grupos R^8 (con la condición de que cuando haya 2 grupos R^8 ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono)], $-COR^8$, $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2) y grupos de las fórmulas B y B':

(B) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_u\text{CO}_2\text{H}$ (B')

en donde y es 0 ó 1, t es 0, 1, 2 ó 3 y u es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxilo no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al oxígeno de anillo);

{en donde R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, heterociclilo (sustituido de manera opcional en carbono o nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, halo, ciano, hidroxilo y C_{1-4} alquilo), (heterociclilo) C_{1-4} alquilo (en donde el heterociclilo se sustituye de manera opcional en carbono o nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, halo, ciano, hidroxilo y C_{1-4} alquilo), arilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitrógeno, halo, ciano, hidroxilo y C_{1-4} alquilo), C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, ciclo(C_{3-8})alquilo, C_{1-4} alcoxi, ciano(C_{1-4})alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilarilo y aril(C_{1-4})alquilo], halo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, C_{1-4} alquiloS(O)_c(C_{1-4})alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -N(OH)CHO, - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{10})$, - CH_2OR^9 , (R^9)(R^{10})N-, - COOR^9 y - CH_2COOR^9 , - $\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, - $(\text{CH}_2)_u\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ (en donde u es 1, 2 ó 3);

[en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C_{2-4} alqueno, ciano(C_{1-4})alquilo, 4-butanolidilo, 5-pentanolidilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxo-

56

57

tetrahidrotiopiraniilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo, arilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, nitro, halo, hidroxilo y C₁₋₄alquilo) y C₁₋₄alquil sustituido por R¹³;

(en donde R¹³ se selecciona de hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, heterociclilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilS(O)_d (en donde d es 0, 1 ó 2), -N(OH)CHO, (R¹¹)(R¹²)NCO-, (R¹¹)(R¹²)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹ y (R¹¹)(R¹²)N-;

{en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, hidroxiloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilS(O)_e (en donde e es 0, 1 ó 2)); y

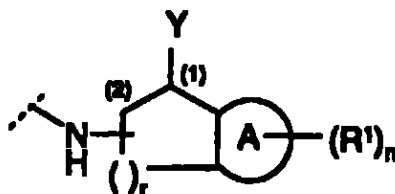
R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno a los cuales se unen, pueden formar un anillo de 4 a 6 miembros, donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, carboxilo, halo, nitro, nitroso, ciano, isociano, amino, N-C₁₋₄alquilamino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, carbonilo, sulfo, C₁₋₄alcoxi, heterociclilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilS(O)_f(C₁₋₄)alquilo (en donde f es 0, 1 ó 2), -N(OH)CHO, (R¹¹)(R¹²)NCO-, (R¹¹)(R¹²)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹, (R¹¹)(R¹²)N-;

en donde R¹¹ y R¹² son como se definen anteriormente}};

con la condición de que cuando R¹ es de la fórmula A' o A'', entonces R² y R³ no contienen un grupo de la fórmula B o B' y cuando R² ó R³ es de la fórmula B o B', entonces R¹ no contiene un grupo de la fórmula A' o A'' de modo que un compuesto de fórmula (1) puede contener únicamente uno de A', A'', B y B';

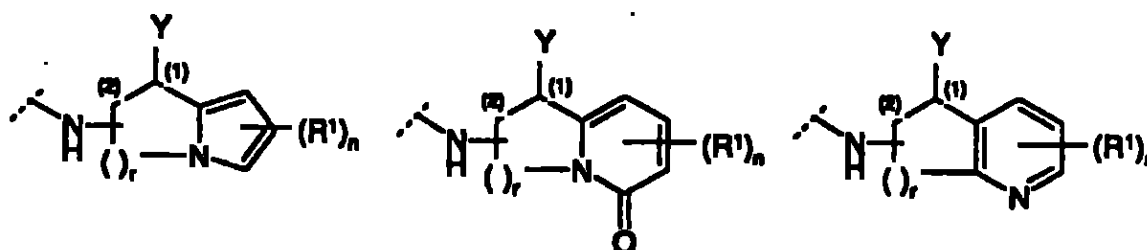
o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Hay que entender que cuando A es heteroarileno, los átomos cabecera de puente, que empalman el anillo A al anillo de piperidinona, pueden ser heteroátomos. Por lo tanto, por ejemplo, la definición de



58
27

cuando A es heteroarileno abarca las estructuras:



Hay que entender que, donde la sustitución opcional en grupos alquilo o cicloalquilo en R^3 , R^9 y R^{10} (como se define anteriormente en el texto o en lo sucesivo) permite dos sustituyentes hidroxilo en el grupo alquilo o cicloalquilo, o un sustituyente hidroxilo y un segundo sustituyente enlazado por un heteroátomo (por ejemplo alcoxi), entonces estos dos sustituyentes no son sustituyentes en el mismo átomo de carbono del grupo alquilo o cicloalquilo.

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente en el texto o con una sal farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente en el texto o con su profármaco. Ejemplos apropiados de profármacos de compuestos de fórmula (1) son ésteres hidrolizables *in vivo* de compuestos de fórmula (1). Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente en el texto o con su éster hidrolizable *in-vivo*.

Hay que entender que, en la medida en que algunos de los compuestos de fórmula (1) definidos anteriormente puedan existir en formas racémicas u óptimamente activas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquiera forma racémica u óptimamente activa que posea actividad de inhibición de glucógeno fosforilasa. La síntesis de formas típicamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales iniciales óptimamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Análogamente, la

59


actividad ya mencionada puede evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio referidas más adelante.

En la presente invención hay que entender que un compuesto de la fórmula (1) o su sal puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los trazados de las fórmulas en esta especificación pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas. Hay que entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica que posee actividad de inhibición de glucógeno fosforilasa y no se meramente a una forma tautomérica cualquiera utilizada en los trazados de las fórmulas. Los trazados de las fórmulas en esta especificación pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas y hay que entender que la especificación abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos bosquejados, no sólo aquellas formas que ha sido posible mostrar gráficamente aquí.

Hay que entender además que ciertos compuestos de la fórmula (1) y sus sales pueden existir en formas solvatadas, así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca todas tales formas solvatadas que poseen actividad de inhibición de glucógeno fosforilasa.

Hay que entender igualmente que ciertos compuestos de la fórmula (1) pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas tales formas que poseen actividad de inhibición de glucógeno fosforilasa.

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente, así como con sus sales. Sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente, las cuales son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición de ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos que proporcionan aniones farmacéuticamente aceptables tales como con halogenuros de hidrógeno (especialmente ácido

60
1

clorhídrico o bromhídrico de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Sales apropiadas incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, sulfatos hidrogenados, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos. Además, donde los compuestos de fórmula (1) son suficientemente ácidos, sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con una base orgánica o inorgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases orgánicas o inorgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para producir un compuesto de la invención. Puede usarse un profármaco para alterar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético del compuesto original y puede formarse cuando el compuesto original contiene un grupo apropiado o sustituyente, los cuales se pueden derivar para formar un profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable.

En el arte se conocen varias formas de profármacos, por ejemplos véase:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.*, (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285

6121

(1988); y

e) N. Kakeya, *et al.*, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (1) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se fracciona en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original.

Ésteres farmacéuticamente aceptables apropiados para carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo, por ejemplo ésteres de metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetilo, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de C₃₋₆cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo, por ejemplo ésteres de 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo ésteres de 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres farmacéuticamente aceptables apropiados para hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluidos ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in-vivo* de la descomposición del éster para producir el grupo(s) hidroxilo precursor. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in-vivo* para hidroxilo incluyen C₁₋₁₀alcanoilo, por ejemplo acetilo; benzoilo; fenilacetilo; bezoilo sustituido y fenilacetilo, C₁₋₁₀alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquilcarbonato), por ejemplo etoxycarbonilo; di-(C₁₋₄)alquilcarbamoilo y N-(di-(C₁₋₄)alquilaminoetil)-N-(C₁₋₄)alquilcarbamoilo (para producir carbamatos); di-(C₁₋₄)alquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes de anillo en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, (C₁₋₄)alquilaminometilo y di-((C₁₋₄) alquil)aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno de anillo mediante un grupo enlazante metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo. Otros ésteres de interés hidrolizables *in-*

62
↓

vivo incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)O(C_{1-6})$ alquil-CO-, en donde R^A es por ejemplo, benciloxi-(C_{1-4})alquilo, o fenilo). Sustituyentes adecuados en un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C_{1-4})piperazino-(C_{1-4})alquilo, piperazino-(C_{1-4})alquilo y morfolino-(C_{1-4})alquilo.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena recta y de cadena ramificada. No obstante, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta únicamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como *t*-butilo son específicos para la versión de cadena ramificada únicamente. Por ejemplo, " C_{1-4} alquilo" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo " C_{2-4} alquenilo" incluye vinilo, alilo y 1-propenilo y " C_{2-4} alquinilo" incluye etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

El término " $hidroxiC_{1-4}$ alquilo" incluye hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxiisopropilo e hidroxibutilo. El término "hidroxietilo" incluye 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo. El término "hidroxipropilo" incluye 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo, y una convención análoga se aplica a términos tales como hidroxibutilo. El término "dihidroxi C_{1-4} alquilo" incluye dihidroxietilo, dihidroxipropilo, dihidroxiisopropilo y dihidroxibutilo. El término "dihidroxipropilo" incluye 1,2-dihidroxipropilo y 1,3-dihidroxipropilo. Una convención análoga se aplica a términos tales como dihidroxiisopropilo y dihidroxibutilo.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "dihalo C_{1-4} alquilo" incluye difluorometilo y diclorometilo. El término "trihalo C_{1-4} alquilo" incluye trifluorometilo.

Ejemplos de "acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo" son:

1,3-dioxolan-4-ilo, 2-metil-1,3-dioxolan-4-ilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilo; 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1,3-dioxan-2-ilo.

Ejemplos de " C_{1-4} alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, propoxi e

isopropoxi. Ejemplos de "C₁₋₄alcanoilo" incluyen formilo, acetilo y propionilo. Ejemplos de "C₁₋₄alcanoiloxi" son formiloxi, acetoxi y propionoxi. Ejemplos de "N-(C₁₋₄alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino" incluyen N,N-(metil)₂amino, N,N-(etil)₂amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de "N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo" son metilcarbamoilo y etilcarbamoilo. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo" son N,N-(metil)₂carbamoilo, N,N-(etil)₂carbamoilo y N-metil-N-etilcarbamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo" son N-(metil)sulfamoilo y N-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo" son N,N-(metil)₂sulfamoilo, N,N-(etil)₂sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil)sulfamoilo.

Ejemplos de "ciano(C₁₋₄)alquilo" son cianometilo, cianoetilo y cianopropilo. Ejemplos de "C₃₋₇cicloalquilo" son ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de "C₃₋₈cicloalquilo" y "C₃₋₇cicloalquilo" incluyen "C₃₋₇cicloalquilo", ciclopropilo, ciclobutilo y ciclooctilo. Ejemplos de "C₃₋₆cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "aminoC₁₋₄alquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminoisopropilo y aminobutilo. El término "aminoetilo" incluye 1-aminoetilo y 2-aminoetilo. El término "aminopropilo" incluye 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y 3-aminopropilo, y una convención análoga se aplica a términos tales como aminoetilo y aminobutilo.

El término "sulfo" significa HOSO₂-. El término "sulfino" significa HO₂S-.

Ejemplos de "C₁₋₄alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2)", "C₁₋₄alquilS(O)_c (en donde c es 0 a 2)", "C₁₋₄alquilS(O)_d (en donde d es 0 a 2)", "C₁₋₄alquilS(O)_e (en donde e es 0 a 2)", y "C₁₋₄alquilS(O)_f (en donde f es 0 a 2)" independientemente incluyen metiltio, etiltio, propiltio, metanosulfinilo, etanosulfinilo, propanosulfinilo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo e isopropanosulfonilo.

Ejemplos de "C₃₋₆cicloalquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2)" incluyen ciclopropiltio, ciclopropilsulfinilo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutiltio, ciclobutilsulfinilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentiltio, ciclopentilsulfinilo y

1/64

ciclopentilsulfonilo.

Ejemplos de "arilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2)" incluyen feniltio, fenilsulfinilo y fenilsulfonilo. Ejemplos de "bencilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2)" incluyen benciltio, bencilsulfinilo y bencilsulfonilo. Ejemplos de "heterociclilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2)" incluyen piridiltio, piridilsulfinilo, piridilsulfonilo, imidazoliltio, imidazolilsulfinilo, imidazolilsulfonilo, pirimidiniltio, pirimidinilsulfinilo, pirimidinilsulfonilo, piperidiltio, piperidilsulfinilo y piperidilsulfonilo.

Ejemplos de "C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi" son metoximetoxi, etoximetoxi, etoxietoxi y metoxietoxi. Ejemplos de "hidroxiC₁₋₄alcoxi" son hidroxietoxi e hidroxipropoxi. Ejemplos de "hidroxipropoxi" son 1-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi y 3-hidroxipropoxi.

Donde sustituyentes opcionales se seleccionan de grupos "0, 1, 2 ó 3" hay que entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se están seleccionando de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se están seleccionando de dos o más de los grupos especificados. Una convención análoga se aplica a sustituyentes seleccionados de grupos "0, 1 ó 2" y grupos "1 ó 2".

"Heterociclilo" es un anillo monocíclico sustituido de manera opcional, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 a 7 átomos de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos del anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse a carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- puede reemplazarse de manera opcional por un -C(O)- y un átomo de azufre del anillo puede oxidarse de manera opcional para formar el S-óxido(s). Ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, dioxolanilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, 2-oxazolidinonilo, 5-isoxazonilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, 3-oxopirazolin-5-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-

65

dioxotetrahidrotiopirano, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopiridilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, y oxadiazolilo.

Adecuadamente un "heterociclilo" es morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, pirano, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopiridilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo.

Convenientemente "heterociclilo" es oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tizolo, tiadiazolilo, piridilo, imidazolilo, furilo, tienilo, morfolino, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, y piperazinilo.

Sustituyentes opcionales apropiados para "heterociclilo" como un anillo saturado o parcialmente saturado son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2). Otros sustituyentes apropiados para "heterociclilo" como un anillo saturado o parcialmente saturado son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

Sustituyentes opcionales apropiados para "heterociclilo" como un anillo insaturado son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2), N-(C_{1-4} alquil)amino y N,N-(C_{1-4} alquil)₂amino. Otros sustituyentes opcionales apropiados para "heterociclilo" como un anillo insaturado son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

Ejemplos de "(heterociclil) C_{1-4} alquilo" son morfolinometilo,

morfolineto, morfolinilmetilo, morfolinileto, piperidinometilo, piperidinoeto, piperidilmetilo, piperidileto, imidazolilmetilo, imidazolileto, oxazolilmetilo, oxazolileto, 1,3,4-oxadiazolilmetilo, 1,2,4-oxadiazolilmetilo, 1,2,4-oxadiazolileto, piridilmetilo, piridileto, furilmetilo, furileto, (tienil)metilo, (tienil)eto, pirazinilmetilo, pirazinileto, piperazinilmetilo y piperazinileto.

Ejemplos de "arilo" son fenilo sustituido de manera opcional y naftilo.

Ejemplos de "aril(C₁₋₄)alquilo" son bencilo, feneto, naftilmetilo y naftileto.

Sustituyentes opcionales apropiados para grupos "arilo" son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2), N-(C₁₋₄alquil)amino y N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino. Otros sustituyentes opcionales apropiados para grupos "arilo" son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

"Heteroarileno" es un di-radical de un grupo heteroarilo. Un grupo heteroarilo es un arilo, anillo monocíclico que contiene 5 a 7 átomos de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo se seleccionan de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de heteroarileno son oxazolileno, oxadiazolileno, piridileno, pirimidinileno, imidazolileno, triazolileno, tetrazolileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, tienileno y furileno.

Sustituyentes opcionales apropiados para grupos heteroarilo, a menos que se defina lo contrario, son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2), N-(C₁₋₄alquil)amino y N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino. Otros sustituyentes opcionales apropiados para grupos "heteroarilo" son 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, metiltio, metilsulfinilo y

67
2

metilsulfonilo.

Valores preferidos de A, Y, R¹, R⁴, r, m y n son los siguientes. Tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones, aspectos o incorporaciones definidas más arriba en el texto o más adelante.

En una incorporación de la invención se proveen compuestos de fórmula (1), en una incorporación alternativa se proveen sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (1), en una incorporación alternativa adicional se proveen ésteres hidrolizables *in vivo* de compuestos de fórmula (1), y en una incorporación alternativa adicional se proveen sales farmacéuticamente aceptables de ésteres hidrolizables *in vivo* de compuestos de fórmula (1).

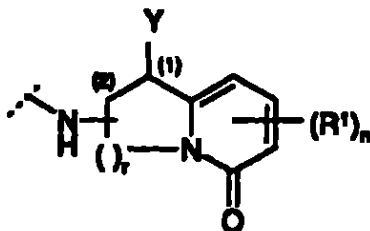
Ejemplos particulares de ésteres hidrolizables *in vivo* de compuestos de la fórmula (1) son tales ésteres de compuestos de la fórmula (1) en donde Y comprende un grupo que contiene un grupo carboxi. Ésteres apropiados son aquellos descritos más arriba en el texto para grupos carboxi.

En un aspecto de la presente invención se provee un compuesto de fórmula (1) como se describe anteriormente en donde A es fenileno.

En otro aspecto de la invención A es heteroarileno.

Preferiblemente A se selecciona de fenileno, piridileno, pirimidinileno, pirrolileno, imidazolileno, triazolileno, tetrazolileno, oxazolileno, oxadiazolileno, tienileno y furileno.

En una incorporación, cuando A es heteroarileno, hay un nitrógeno en una posición cabecera de puente. En otra incorporación, cuando A es heteroarileno, los heteroátomos no están en las posiciones cabecera de puente. Se observará que la posición cabecera de puente preferida (más estable) es como se muestra a continuación



En un aspecto de la presente invención m es 1 ó 2.

En otro aspecto de la invención m es 1.

En un aspecto de la presente invención R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En otro aspecto de la invención R^4 es hidrógeno o halo.

Preferiblemente R^4 se selecciona de hidrógeno, cloro o bromo.

Más preferiblemente R^4 es cloro.

En un aspecto de la invención n es 0 ó 1.

En un aspecto preferiblemente n es 1.

En otro aspecto, preferiblemente n es 0.

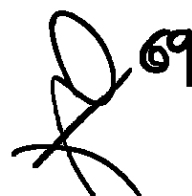
Cuando n es 2, y los dos grupos R^1 , junto con los átomos de carbono de A a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene en forma opcional 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, convenientemente tal anillo es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene dos átomos de O (es decir, un acetal cíclico). Cuando los dos grupos R^1 juntos forman tal acetal cíclico, preferiblemente éste es no sustituido. Muy preferiblemente los dos grupos R^1 juntos son el grupo $-O-CH_2-O-$.

En otro aspecto de la presente invención R^1 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y C_{1-4} alcoxi.

En un aspecto adicional R^1 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, $-S(O)_bC_{1-4}$ alquilo (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi.

En un aspecto adicional R^1 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, $-S(O)_bMe$ (en donde b es 0, 1 ó 2), metilo y metoxi.

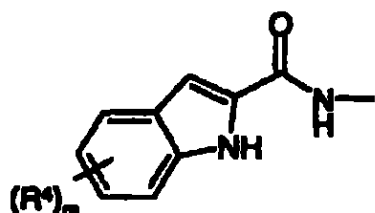
En un aspecto adicional, R^1 es C_{1-4} alquilo.



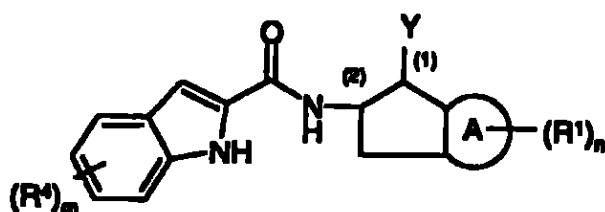
Preferiblemente R^1 se selecciona de halo y C_{1-4} alcoxi.

En otra incorporación preferiblemente R^1 se selecciona de fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi y $-O-CH_2-O-$.

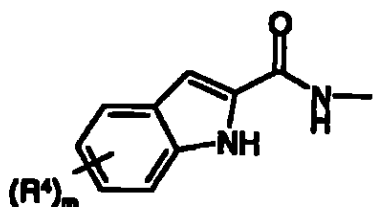
En un aspecto de la invención r es 1 y cuando r es 1, el grupo



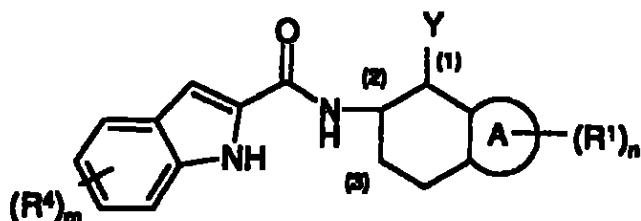
es un sustituyente en carbono (2) tal que un ejemplo de cuando r es 1 es:



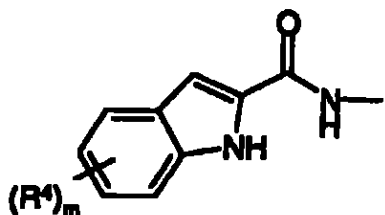
En otro aspecto de la invención r es 2 y cuando r es 2 el grupo



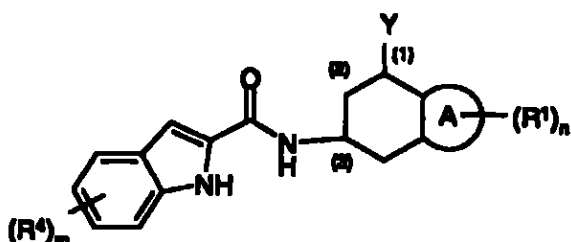
es un sustituyente en carbono (2) tal que un ejemplo de cuando r es 2 es:



En otro aspecto de la invención r es 2 y cuando r es 2 el grupo



es un sustituyente en carbono (3) tal que un ejemplo de cuando r es 2 es:



En un aspecto de la invención Y es $-NR^2R^3$.

En otro aspecto de la invención Y es $-OR^3$.

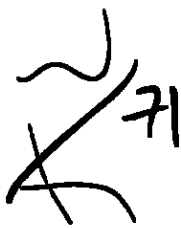
Valores adecuados para R^2 y R^3 como heterociclilo son morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopirididilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo.

Valores muy adecuados para R^2 y R^3 como heterociclilo son piridilo, pirimidinilo e imidazolilo.

Otros valores adecuados para R^2 y R^3 como heterociclilo son tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo.

En un aspecto de la invención, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de grupos de las fórmulas B y B' como se describe más arriba en el texto.

En un aspecto de la invención R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^6], C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo), ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo, morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo,



pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopidridilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, $-\text{COR}^8$ y $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alcoxi, hidroxilo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquilo, arilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_2 alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y dimetilo, halo(C_{1-4})alquilo, dihalo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-4} alquilo, arilo, C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_3 cicloalquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), aril $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilo $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), bencil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_c(\text{C}_{1-4})$ alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{N}-$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-\text{CH}_2\text{OCOR}^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R^{13}), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), $-\text{C}(=\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$, C_2 alquenilo, ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano); o

R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxi, halo, nitro, ciano, carbonilo y C_{1-4} alcoxi; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos de los hidrógenos

72



del grupo $-O-CH_2-O-$ pueden reemplazarse por un metilo;

R^{13} se selecciona de halo, trihalometilo, y C_{1-4} alcoxi.

En un aspecto adicional de la invención R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo), $-COR^8$ y $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alcoxi, hidroxilo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-CO_2C_{1-4}$ alquilo, arilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_{2-4} alqueno, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y dimetilo, halo(C_{1-4})alquilo, dihalo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C_{1-4})alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C_{1-4})alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopirranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C_{1-4} alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C_{1-4} alquil $S(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{3-6} cicloalquil $S(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), aril $S(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclil $S(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), bencil $S(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquil $S(O)_c(C_{1-4})$ alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, -

73


$\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-\text{CH}_2\text{OCOR}^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R^{13}), $-\text{C}(=\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$, C_{2-4} alquenilo, ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano); o

R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxilo, halo, nitro, ciano, carbonilo y C_{1-4} alcoxi; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos de los hidrógenos del grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ pueden reemplazarse por un metilo;

R^{13} se selecciona de halo, trihalometilo, y C_{1-4} alcoxi.

En otro aspecto de la invención R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], $-\text{COR}^8$ y $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquilo, fenilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_{2-4} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C_{1-4})alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C_{1-4})alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo,

74

tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxí y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclíS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2) - CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ y -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxí), C₂₋₄alqueno, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxí y ciano).

En un aspecto, uno de R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno y el otro se selecciona de heterociclilo y heterociclí(C₁₋₄alquilo). Convenientemente R⁹ ó R¹⁰ como heterociclilo y heterociclí(C₁₋₄alquilo) se selecciona de oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, imidazolilo, furilo, tienilo, morfolino, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, piperazinilo, morfolinometilo, morfolineto, morfolinilmetilo, morfolinileto, piperidinometilo, piperidinoeto, piperidilmetilo, piperidileto, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, imidazolilmetilo, imidazolileto, oxazolilmetilo, oxazolileto, 1,3,4-oxadiazolilmetilo, 1,2,4-oxadiazolilmetilo, 1,2,4-oxadiazolileto, piridilmetilo, piridileto, furilmetilo, furileto, (tienil)metilo, (tienil)eto, pirazinilmetilo, pirazinileto, piperazinilmetilo y piperazinileto;

en donde el anillo heterocíclico se sustituye de manera opcional en cualquier átomo disponible por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, hidroxí, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi y C₁₋₄alquilS(O)_b (en donde b es 0, 1 ó 2), y adicionalmente cuando el anillo heterociclilo es un anillo heteroarilo, otros sustituyentes opcionales

25
X

apropiados se seleccionan de nitro, amino, N -(C_{1-4} alquil)amino y N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, y/o en donde cualquier anillo heterocíclico se oxida de manera opcional, tal que un grupo $-CH_2-$ se reemplaza por un $-C(O)-$ y/o un átomo de azufre de anillo se oxida para formar el S-óxido(s).

En otro aspecto de la invención R^2 se selecciona de hidrógeno, acetilo o C_{1-4} alquilo.

En un aspecto adicional de la invención, Y es NR^2R^3 y NR^2R^3 forma un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene de manera opcional 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, en donde cualquier $-CH_2-$ puede reemplazarse de manera opcional por $-C(=O)-$, y cualquier átomo de N ó S puede oxidarse de manera opcional para formar un N-óxido o grupo SO o SO_2 respectivamente, y en donde el anillo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alquilS(O) $_b$ (en donde b es 0, 1 ó 2).

Valores adecuados para NR^2R^3 como un anillo de 4 a 7 miembros son morfolino, 2,5-dioxomorfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piperazinilo y tiomorfolinilo.

En todavía otro aspecto de la invención R^3 se selecciona de hidrógeno, 1,3-dihidroxiisopropilo, 1,2-dihidroxiisopropilo, cianometilo, trifluorometilcarbonilo, carboxiacetilo, carboximetilo, formilo, acetilo, carbamoilacetilo, carbamoilmetilo, metoxiacetilo, metoxipropanoilo, acetoxiacetilo, metanosulfonilo, clorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, morfolinometilcarbonilo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, nitrofurilcarbonilo, N,N -dimetilcarbamoilo, 4-metilpiperazinocarbonilo, N -etilcarbamoilo, N -alilcarbamoilo, N -dinitrofenilcarbamoilo, piridinilcarbonilo, tetrahidrofuran-2-on-5-ilcarbonilo, hidroxifenilcarbonilo, acrililo, 2-(tertbutoxicarbonil)metilcarbonilo, aminoacetilo, 1-amino-1-carboxipropanoilo, cloroacetilo, hidroxiacetilo, carbamoilacetilo, carbamoilmetilo, metoxiacetilo, metoxipropanoilo, acetoxiacetilo, hidroxipiperidinoaminoacetilo, hidroxipirrolidinilaminoacetilo, N -metil- N -

hidroxietilaminoacetilo, *N*-bencil-*N*-hidroxietilaminoacetilo, *N*-(2,3-dihidroxiisopropil)-*N*-metilaminoacetilo, *N,N*-bis(hidroxietil)aminoacetilo, *N,N*-bis(hidroxiisopropil)aminoacetilo, (1-amino-1-carbonilamino)etilcarbonilo, 1-hidroxi-1-carboxietilcarbonilo, tert-butoxicarbonilmetilo, 1,3-dihidroxiisoprop-2-ilcarbonilo, 1-(tert-butoxicarbonilamino)-1-(carbamoil)propanoilo, *N*-etil-*N*-(2-hidroxietil)aminoacetilo, tienilmetilo, tetrazolilmetilo, [2-(etoxicarbonil)ciclopropil]metilo, *N*-(tert-butoxicarbonil)aminoacetilo y *N*-(aminocarbonil)-*N*-(tert-butoxicarbonil)aminoacetilo.

En todavía otro aspecto de la invención R^3 se selecciona de hidrógeno, 1,3-dihidroxiisopropilo, 1,2-dihidroxiisopropilo, cianometilo, trifluorometilcarbonilo, carboxiacetilo, carboximetilo, acetilmetanosulfonilo, 1-amino-1-carboxietilcarbonilo, aminoacetilo, 1-amino-1-carboxipropanoilo, cloroacetilo, hidroxiacetilo, *N*-metil-*N*-hidroxietilaminoacetilo, *N*-bencil-*N*-hidroxietilaminoacetilo, hidroxipiperidinoaminoacetilo, hidroxipirrolidinilaminoacetilo, clorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, tienilmetilo, tetrazolilmetilo, carbamoilacetilo, carbamoilmetilo, metoxiacetilo, metoxipropanoilo, acetoxiacetilo, [2-(etoxicarbonil)ciclopropil]metilo, (1-amino-1-carbonilamino)etilcarbonilo, *N*-(tert-butoxicarbonil)aminoacetilo y *N*-(aminocarbonil)-*N*-(tert-butoxicarbonil)aminoacetilo.

Una clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde;

A es fenileno;

n es 0, 1 ó 2;

R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y es -NR²R³ ó -OR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R⁸], C₃₋₇cicloalquilo

77
X

(sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo), fenilo, morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopirididilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-dxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, $-\text{COR}^8$ y $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alcoxi, hidroxilo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquilo, arilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_2 alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y dimetilo, halo(C_{1-4})alquilo, dihalo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, heterociclil C_{1-4} alquilo, arilo, C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_3 cicloalquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), aril $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), bencil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_c(\text{C}_{1-4})$ alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{N}-$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-\text{CH}_2\text{OCOR}^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R^{13}), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), $-\text{C}(=\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$, C_2 alquenilo, ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano); o

R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6

miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxi, halo, nitro, ciano, carbonilo y C₁₋₄alcoxi; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por -O-CH₂-O- para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos de los hidrógenos del grupo -O-CH₂-O- pueden reemplazarse por un metilo;

R¹³ se selecciona de halo, trihalometilo, y C₁₋₄alcoxi;

m es 1 ó 2;

R⁴ es hidrógeno o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (1) en donde:

A es fenileno;

n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y es -NR²R³ ó -OR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R⁸], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, hidroxilC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilo, dihidroxil(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, arilo y aril(C₁₋₄)alquilo], C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por -C(O)OC₁₋₄alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C₁₋₄)alquilo, dihalo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilo, dihidroxil(C₁₋₄)alquilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en

79
07

carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxí y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), bencilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₁₋₄alquilS(O)_c(C₁₋₄)alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ y -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R¹³), -C(=O)O^tBu, C₂₋₄alquenilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxí y ciano);

R¹³ se selecciona de halo, trihalometilo, y C₁₋₄alcoxi;

m es 1;

R⁴ es cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Otra clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde:

A es fenileno;

n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxí, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y es -NR²R³;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo

[sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], $-\text{COR}^8$ y $-\text{SO}_b\text{R}^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de, C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ alquilo, fenilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_{2-4} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C_{1-4})alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C_{1-4})alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C_{1-4} alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C_{1-4} alquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{3-6} cicloalquil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), aril $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclil $\text{S}(\text{O})_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}(\text{NR}^9\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{OR}^9$, $(\text{R}^9)(\text{R}^{10})\text{N}-$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}^9)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9$ y $-\text{CH}_2\text{OCOR}^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), C_{2-4} alquenilo, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano).

R^{13} se selecciona de halo, trihalometilo, y C_{1-4} alcoxi;

m es 1;

R^4 es cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Otra clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde:

A es fenileno; n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y se selecciona de morfolino sustituido de manera opcional, 2,5-dioxomorfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piperazinilo y tiomorfolinilo;

m es 1;

R⁴ es cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Otra clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde:

A es fenileno;

n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y es -OR³;

R³ se selecciona de hidrógeno, C₁₋₄alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R⁸], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, fenilo y aril(C₁₋₄)alquilo], C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por -C(O)OC₁₋₄alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋

82

4)alquilo, dihidroxi(C₁₋₄)alquilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiraniilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ y -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R^{9'}, R¹⁰ y R^{10'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), C₂₋₄alquenoilo, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano);

m es 1 ó 2;

R⁴ es cloro o bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Una clase adicional preferida de es de la fórmula (1) en donde;

A es fenileno;

n es 0;

r es 1;

Y es -NR²R³;

R² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R³ se selecciona de C₁₋₄alquilo [sustituido por 1 ó 2 grupos R⁸], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

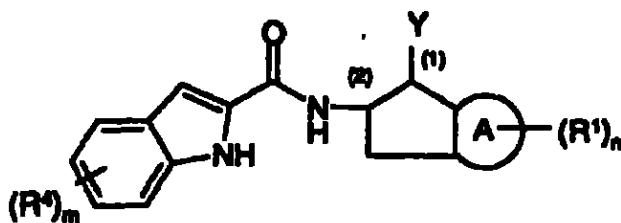
R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, fenilo y aril(C₁₋₄)alquilo], C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por -C(O)OC₁₋₄alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, 1-oxo-tetrahidrotiopirano, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2) - CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ y -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), C₂₋₄alquenilo, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano);

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Una clase adicional preferida de compuesto es de la fórmula (1A)

84



(1A)

en donde

A es fenileno;

n es 0, 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, -SMe, -SOMe, -SO₂Me y, (cuando n es 2) metilendioxi;

Y es -NR²R³;

R² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R³ se selecciona de C₁₋₄alquilo [sustituido por 1 ó 2 grupos R⁸], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, fenilo y aril(C₁₋₄)alquilo], C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por -C(O)OC₁₋₄alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-

metilpiperazino, $C_{1-4}alquilS(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), $C_{3-6}cicloalquilS(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), $arilS(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2), $heterocicliS(O)_b-$ (en donde b es 0, 1 ó 2) - $CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ y $-CH_2OCOR^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C_{1-4}alquilo$ (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), $C_{2-4}alquenilo$, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano);
o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

Una clase adicional preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde;

A es heteroarileno;

n es 1 ó 2;

R^1 se selecciona independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, $-SMe$, $-SOMe$, $-SO_2Me$ y, (cuando n es 2) metilendioxi;

r es 1 ó 2;

Y es $-NR^2R^3$ ó $-OR^3$;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, $C_{1-4}alquilo$ [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], $C_{3-7}Cicloalquilo$ (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo), fenilo, morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopyrididilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, $-COR^8$ y $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

86


R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alcoxi, hidroxilo C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-CO_2C_{1-4}$ alquilo, arilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_2 alqueno, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y dimetilo, halo(C_{1-4})alquilo, dihalo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, heterociclilo C_{1-4} alquilo, arilo, C_{1-4} alquilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{3-6} cicloalquilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), heterocicliloS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), bencilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquilS(O) $_c$ (C_{1-4})alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO_2R^9$ y $-CH_2OCOR^9$;

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R^{13}), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), $-C(=O)O^tBu$, C_2 alqueno, ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano); o

R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R^9 y R^{10} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxi, halo, nitro, ciano, carbonilo y C_{1-4} alcoxi; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por $-O-CH_2-O-$ para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos de los hidrógenos del grupo $-O-CH_2-O-$ pueden reemplazarse por un metilo;

R^{13} se selecciona de halo, trihalometilo, y C_{1-4} alcoxi;

m es 1 ó 2;

R^4 es hidrógeno o halo;

87

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

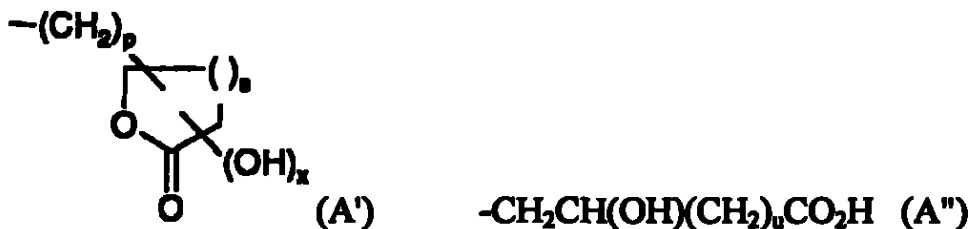
Una clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde;

A es fenileno;

n es 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, C₁₋₄alcoxi y

R¹ es de la fórmula A' o A'':



en donde x es 0 ó 1, p es 0, 1, 2 ó 3 y s es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxilo no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al oxígeno de anillo;

r es 1 ó 2;

Y es -NR²R³ ó -OR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C₅₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxilo ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), ciano(C₁₋₄)alquilo, fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C₁₋₄alquilo [sustituido por 1 ó 2 grupos R⁸ (con la condición de que cuando haya 2 grupos R⁸ ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono)], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

{en donde R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde

88
5

tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, morfolino, piridilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxí y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alqueno, ciclo(C₃₋₈)alquilo, C₁₋₄alcoxi, ciano(C₁₋₄)alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo (sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de hidrógeno, C₁₋₄alquilo, hidroxí, hidroxí(C₁₋₄)alquilo, dihidroxí(C₁₋₄)alquilo, arilo y aril(C₁₋₄)alquilo), C₁₋₄alquilS(O)_c(C₁₋₄)alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -CH₂CH(CO₂R⁹)N(R⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -CH₂CONR⁹R¹⁰, y -CH₂CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹;

[en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxí con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxí ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C₅₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxí con la condición de que cuando haya 2 grupos hidroxí ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono), C₂₋₄alqueno, ciano(C₁₋₄)alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxí y ciano) y C₁₋₄alquil sustituido por R¹³;

(en donde R¹³ se selecciona de C₁₋₄alcoxi, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxí y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, C₁₋₄alquilS(O)_d(C₁₋₄)alquilo (en donde d es 0, 1 ó 2)); y

R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno a los cuales se unen, pueden formar

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

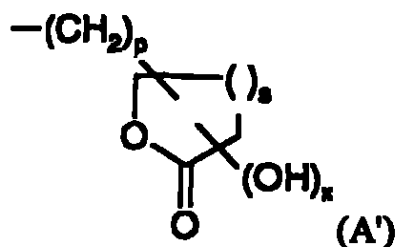
Una clase adicional preferida de compuesto es de la fórmula (1) en donde;

A es fenileno;

nes 1 ó 2;

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, nitro, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, y

R^1 es de la fórmula A' o A'' :



en donde x es 0 ó 1, p es 0, 1, 2 ó 3 y s es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxilo no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al oxígeno de anillo;

res 1:

 $\text{Y}^{\text{es}}\text{-NR}^2\text{R}^3:$

R² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R³ se selecciona de fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, C₁₋₄alquilo [sustituido por 1 ó 2 grupos R⁸ (con la condición de que cuando haya 2 grupos R⁸ ellos no sean sustituyentes en el mismo carbono)], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

{en donde R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos

nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋₄)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxilo y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alqueno, ciclo(C₃₋₈)alquilo, C₁₋₄alcoxi, ciano(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alquilS(O)_c(C₁₋₄)alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -CH₂CH(CO₂R⁹)N(R⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -CH₂CONR⁹R¹⁰, y -CH₂CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹;

[en donde R⁹ y R¹⁰ son independientemente C₁₋₄alqueno o fenilo (sustituido de manera opcional por nitro, halo o ciano)];

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno de:

5-cloro-2-[N-(1-hidroxiindan-2-il)carbamoil]indol;

5-cloro-N-((1R,2R)-1-[(metilsulfonyl)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1R*,2R*)-1-[(2-carboxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-N-((1R,2R)-1-[(3-metoxipropanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1R,2R)-1-(acetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(1R,2R)-1-(*tert*-butoxicarbonilaminoacetamido)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-1-[[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxopentanoil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-1-[(2-carbamoilacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-

91
2

cloroindol-2-carboxamida;
N-{(1*R*,2*R*)-1-[(2-carboxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;
2-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-{[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-{(1*R*,2*R*)-1-[(3*R*)-3-amino-3-carbamoilpropanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;
N-{(1*R*,2*R*)-1-[(aminoacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{(1*S*,2*S*)-1-[(metilsulfonil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{1-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)(metil)amino]acetil}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)(fenilmetil)amino]acetil}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-({[(3-hidroxi piperidin-1-il)acetil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-({[(3-hidroxi pirrolidin-1-il)acetil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-[(1*R*,2*R*)-1-({[bis(2-hidroxietyl)amino]acetil}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-{1-[(aminoacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;
N-{1-[(3*S*)-3-amino-3-carboxipropanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-({[(clorometil)sulfonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
5-cloro-*N*-(1-{[(trifluorometil)sulfonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-

1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{1-[(cianometil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-[(1*R*,2*R*)-1-(carboximetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*S*,2*S*)-1-[acetil(2-tienilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetil-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-[(1*S*,2*S*)-1-{*N*-acetil-*N*-[2-(etoxicarbonil)cicloprop-1-ilmetil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-acetil-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[bis-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[acetil(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(2-acetoxiacetil)-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(2,5-dioxomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

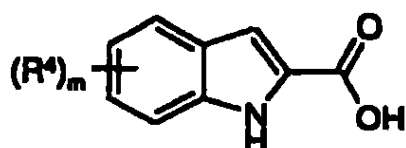
En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de:

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

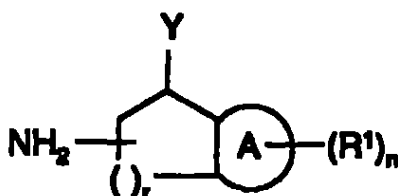
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que (en donde A, Y, R¹, R⁴, m, r y n, a menos que se especifique lo contrario, son como se define en fórmula (1)) consta de:

a) hacer reaccionar un ácido de la fórmula (2):



(2)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (3):



(3)

y más adelante, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);
- ii) retirar grupos protectores cualesquiera;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

Condiciones de reacción específicas para la anterior reacción son como sigue.

Procesos a) Ácidos de fórmula (2) y aminas de fórmula (3) pueden acoplarse juntos en la presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado. Reactivos apropiados de acoplamiento peptídico conocidos en el arte pueden emplearse como reactivos de acoplamiento adecuados, o por ejemplo carbonildiimidazol, clorhidrato de 1-etil-3-(3-

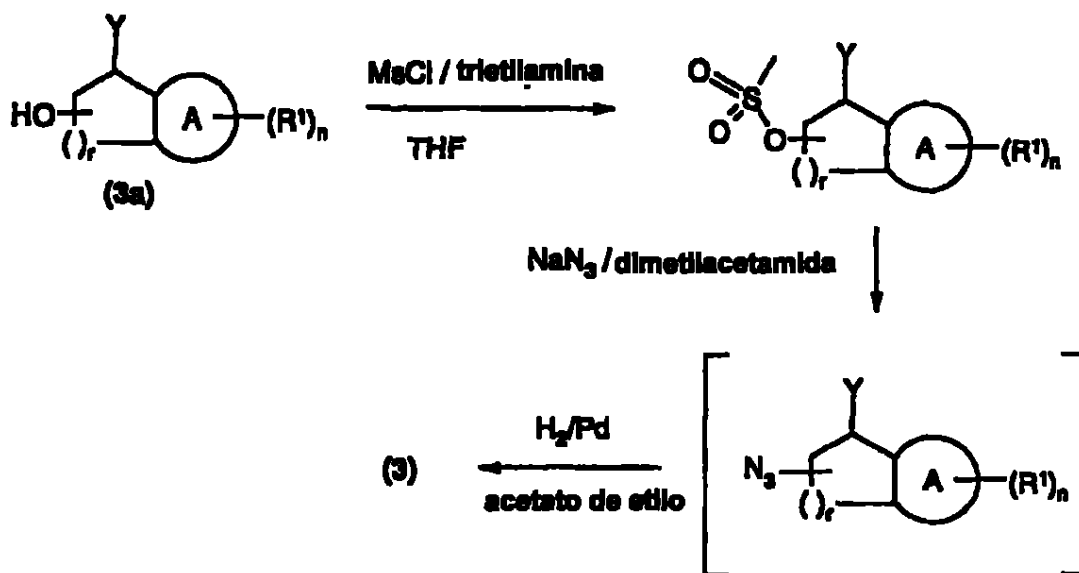
94

dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y dicitclohexil-carbodiimida (DCCI), de manera opcional en la presencia de un catalizador tal como 1-hidroxibenzotriazol, dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, de manera opcional en la presencia de una base por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*tert*-butilpiridina. Solventes apropiados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

Derivados adecuados de ácido activado incluyen halogenuros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el arte, por ejemplo ellos pueden hacerse reaccionar en la presencia de una base, tales como las ya descritas, y en un solvente apropiado, tales como los descritos. La reacción puede llevarse convenientemente a cabo a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

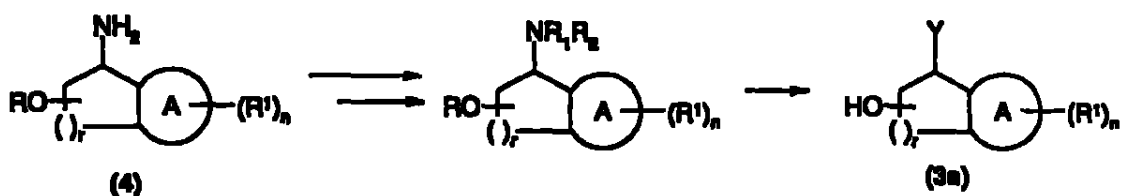
Los ácidos de fórmula (2) se encuentran disponibles en el comercio o son compuestos conocidos o se preparan por procesos conocidos en el arte.

Compuestos de fórmula (3) donde Y es OR³ se encuentran disponibles en el comercio o son compuestos conocidos o se preparan por procesos conocidos en el arte. Cuando Y es NR²R³, las aminas de fórmula (3) pueden prepararse de acuerdo con Esquema 1:

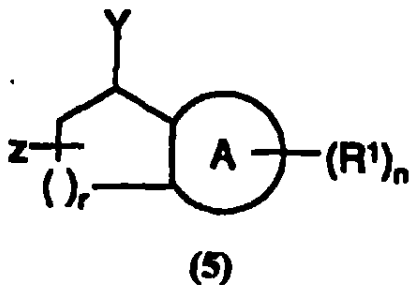


Esquema 1

Compuestos de fórmula (3a) se encuentran disponibles en el comercio o son compuestos conocidos o se preparan por procesos conocidos en el arte. Por ejemplo, partiendo de aminas primarias de fórmula (4), en la cual R es H o un grupo protector adecuado, uno o ambos de R¹ y/o R² pueden introducirse por acilación, (por ejemplo haciendo reaccionar con ácido acetoxiacético y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDAC)), alquilación, alquilación reductora, sulfonación o procesos relacionados, seguido por desprotección de O cuando se estime apropiado. Alternativamente, uno o ambos de R¹ y/o R² pueden obtenerse por modificación de funcionalidad en grupos previamente introducidos en esta forma, por reducción, oxidación, hidrólisis (por ejemplo la conversión de un grupo acetoxi en un grupo hidroxilo), desplazamiento nucleófilo, amidación, o un proceso relacionado, o una combinación de estos procesos, seguida por desprotección de O cuando se estime apropiado. Se observará que tales modificaciones pueden incluir modificaciones que convierten un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1).

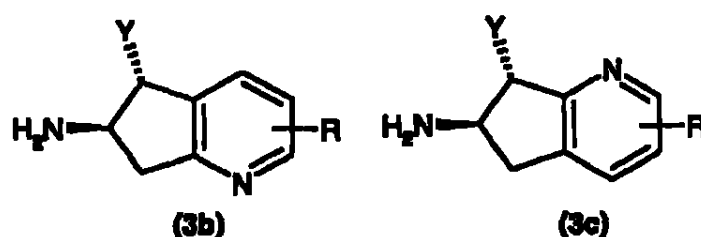


Aminas de fórmula (3) pueden obtenerse alternativamente aplicando los procesos descritos para la preparación de compuestos de fórmula (3a) a compuestos de fórmula (5) en las cuales Z es NH₂ o un átomo de nitrógeno con uno o dos grupos protectores apropiados.

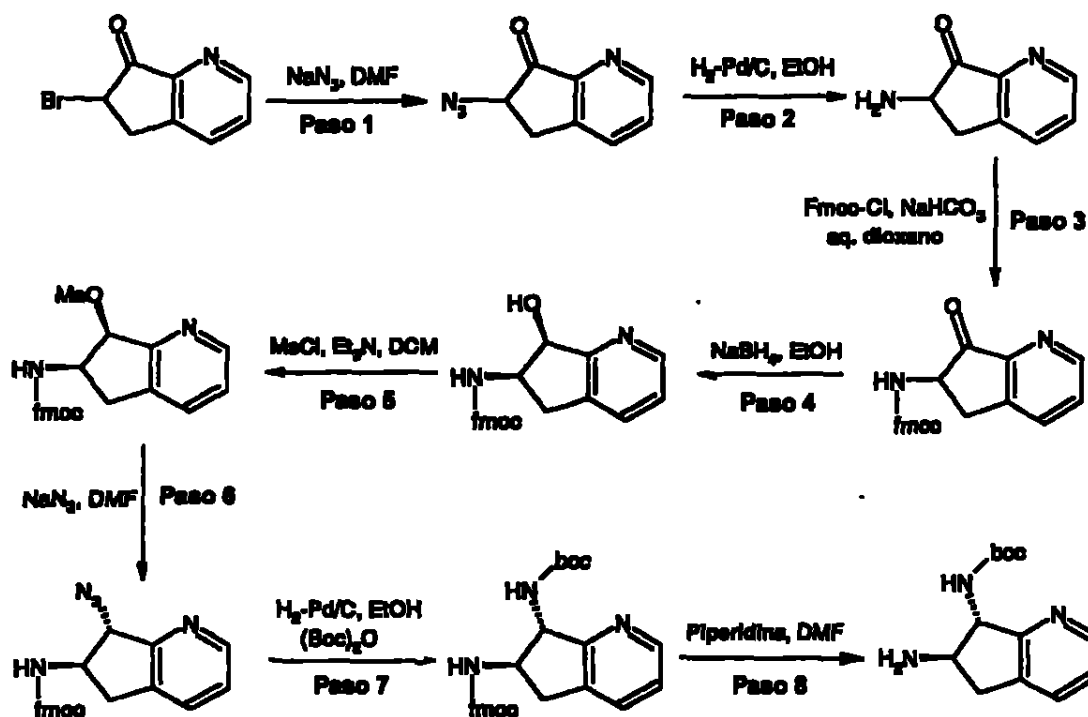


Compuestos de la fórmula (3) donde r=1 y en donde A es heteroarileno pueden prepararse de heterociclos fusionados a cicloalquilo

convenientemente funcionalizado. Por ejemplo, cuando A es piridina,



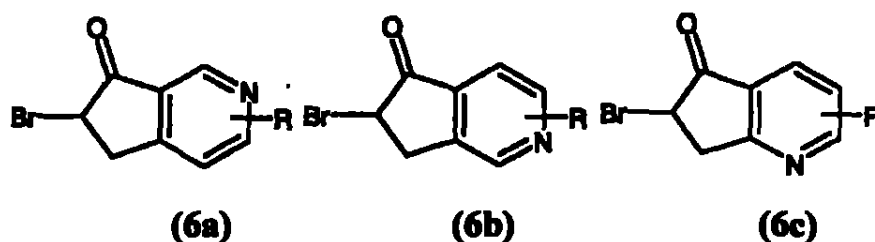
compuestos de fórmula (3b) y (3c) pueden prepararse del regioisómero de pirindinona correspondiente de acuerdo con Esquema 2:-



Esquema 2

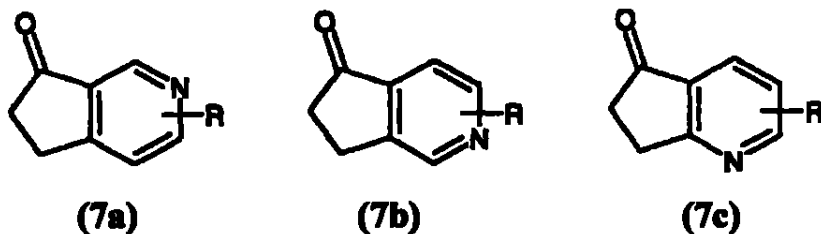
Paso 1 se realiza en un compuesto conocido en la literatura (*Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 1995, 14. JP 07070136). Pasos 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 se llevan a cabo usando técnicas estándar conocidas en el arte.

Se observará que los isómeros de bromopirindinona (6a, 6b y 6c) podrían



convertirse en la versión heterocíclica correspondiente de (3) por los medios descritos en Esquema 2. Las bromopirindinonas pueden prepararse de la pirindinona correspondiente por técnicas estándar conocidas en el arte. Las

pirindinonas (7a, 7b, 7c) son conocidas en la literatura o se preparan por procesos conocidos en el arte.



El proceso descrito anteriormente y mostrado en Esquema 4 puede aplicarse asimismo a otros heterociclos de seis miembros que contienen más de un nitrógeno.

Se observará que, en una manera similar, compuestos de la fórmula (3) en donde A es heteroarileno que contiene un nitrógeno en la cabecera del puente puede prepararse de los heterociclos apropiados fusionados a cicloalquilo adecuadamente funcionalizados.

Se observará que los procesos descritos anteriormente para la formación y modificación de Y como NR^1R^2 pueden aplicarse en forma similar o bien para elaborar el compuesto de fórmula (3) antes del acoplamiento al ácido de fórmula (2) o bien al producto de tal acoplamiento.

Se observará que algunos de los distintos sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención, por ejemplo R^1 pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse por modificaciones tradicionales de grupo funcional antes o inmediatamente después de los procesos ya mencionados y, como tales, se incluyen en el aspecto de los procesos de la invención. Tales reacciones pueden convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1). Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando

ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y ácido de Lewis (tales como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se observará igualmente que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger grupos sensibles cualesquiera en los compuestos. Los casos donde es necesaria o deseable la protección y métodos apropiados para protección son bien conocidos por los expertos en el arte. Grupos protectores tradicionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo pueden retirarse por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un

99
1001

ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftalolilo, el cual puede retirarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un metilo o un grupo etilo los cuales pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas tradicionales bien conocidas en el arte químico.

Ciertos intermedios en la preparación de un compuesto de la fórmula (1) son novedosos y forman otro aspecto de la invención.

100
101

Como se afirma anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora de glucógeno fosforilasa. Esta propiedad puede evaluarse, por ejemplo, usando el procedimiento expuesto a continuación.

Análisis

La actividad de los compuestos se determina midiendo el efecto inhibidor de los compuestos en la dirección de la síntesis de glucógeno, la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno con la liberación de fosfato inorgánico, como se describe en EP 0 846 464 A2. Las reacciones fueron en formato microplaca en un volumen de 100µl. La variación en densidad óptica debida a la formación de fosfato inorgánico se midió a 620nm en un Labsystems iEMS Reader MF por el método general de (Nordlie R.C and Arion W.J, Methods of Enzymology, 1966, 619-625). La reacción se realiza en 50mM HEPES ácido (N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico); ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico), 2.5mM MgCl₂, 2.25mM etilen glicol-bis(b-aminoetil éter) ácido *N,N,N',N'*-tetraacético, 100mM KCl, 2mM D-(+)-glucosa pH7.2, que contenía 0.5mM ditiotreitól, la solución amortiguadora del análisis, con 0.1mg glucógeno tipo III, 0.15ug glucógeno fosforilasa α (GP α) de músculo de conejo y 0.5mM glucosa-1-fosfato. GP α se pre-incuba en la solución amortiguadora del análisis con el glucógeno tipo III a 2.5 mg ml⁻¹ durante 30 minutos. Se agregan 40µl de la solución de enzima a 25µl de la solución amortiguadora del análisis y se inicia la reacción con la adición de 25µl 2mM glucosa-1-fosfato. Los compuestos a probarse se preparan en 10µl 10% DMSO en solución amortiguadora del análisis, con concentración final de 1% DMSO en el análisis. Se mide la actividad de GP α no inhibida en la presencia de 10µl 10% DMSO en solución amortiguadora del análisis y se mide la inhibición máxima en la presencia de 30µM CP320626 (Hoover et al (1998) J Med Chem 41, 2934-8; Martin et al (1998) PNAS 95, 1776-81). La reacción se detiene después de 30 minutos con la adición de 50µl de solución de molibdato de amonio ácido, 12ug ml⁻¹ en 3.48% H₂SO₄ con 1% lauril sulfato de sodio y 10ug ml⁻¹ ácido ascórbico. Luego de 30 minutos a

10/2/01

temperatura de la sala, se mide la absorbencia a 620nm.

El análisis se lleva a cabo en una concentración de prueba del inhibidor de 10 μ M ó 100 μ M. Los compuestos que demuestran una inhibición significativa en una o ambas de estas concentraciones pueden evaluarse posteriormente usando un rango de concentraciones de prueba del inhibidor para determinar una IC₅₀, una concentración de la que se predice que inhibe la reacción de la enzima en 50%.

La actividad se calcula en la siguiente forma:-

% inhibición = (1-(compuesto OD620 – completamente inhibida OD620) / (tasa no inhibida OD620 – completamente inhibida OD620)) * 100.

OD620 = densidad óptica a 620nm.

Valores típicos IC₅₀ para compuestos de la invención cuando se prueban en el análisis anterior están en el rango 100 μ M a 1nM.

La actividad de los compuestos se determina alternativamente midiendo el efecto inhibidor de los compuestos sobre la degradación del glucógeno, la producción de glucosa-1-fosfato de glucógeno se monitorea mediante el análisis asociado a multienzima, como se describe en EP 0 846 464 A2, método general de Pesce et al (Pesce, M A, Bodourian, S H, Harris, R C, and Nicholson, J F (1977) Clinical Chemistry 23, 1171 - 1717). Las reacciones fueron en formato de microplaca de 384 pozos en un volumen de 50 μ l. La variación en fluorescencia debida a la conversión del co-factor NAD en NADH se mide a una excitación de 340nm, emisión de 465nm en un Tecan Ultra Multifunctional Microplate Reader. La reacción se lleva a cabo en 50mM HEPES, 3.5mM KH₂PO₄, 2.5mM MgCl₂, 2.5mM etilen glicol-bis(b-aminoetil éter) ácido *N,N,N',N'*-tetraacético, 100mM KCl, 8mM D-(+)-glucosa pH7.2, que contenía 0.5mM ditioneitol, la solución amortiguadora del análisis. Glicógeno fosforilasa hepática recombinante humana α (hrl GPa) 20nM se pre-incuba en solución amortiguadora del análisis con 6.25mM NAD, 1.25mg glucógeno tipo III a 1.25 mg ml⁻¹, la solución amortiguadora de reactivo, durante 30 minutos. Las enzimas de acoplamiento, fosfoglucomutasa y glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (Sigma) se preparan en solución amortiguadora de reactivo, concentración final 0.25

102
B
10
/

unidades por pozo. Se agregan 20µl de la solución hrl GPα a 10µl de solución de compuesto y se inicia la reacción con la adición de 20µl de solución de enzima de acoplamiento. Los compuestos por probarse se preparan en 10µl 5% DMSO en solución amortiguadora del análisis, con concentración final de 1% DMSO en el análisis. Se mide la actividad no inhibida de GPα en la presencia de 10µl 5% DMSO solución amortiguadora del análisis y se mide la inhibición máxima en la presencia de 5mgs ml⁻¹ N-etilmaleimida. Después de 6 horas a 30°C se miden las Unidades de Fluorescencia Relativa (RFUs) a una excitación de 340nm, emisión 465nm.

El análisis se realiza con una concentración de prueba de inhibidor de 10µM ó 100µM. Los compuestos que demuestran una inhibición significativa con una o ambas de estas concentraciones pueden evaluarse adicionalmente usando un rango de concentraciones de prueba de inhibidor para determinar una IC₅₀, una concentración de la que se predice que inhibe la reacción de enzima en 50%.

La actividad se calcula en la siguiente forma:-

% inhibición = (1 - (RFUs del compuesto - RFUs completamente inhibidas) / (tasa RFUs no inhibidas - RFUs completamente inhibidas)) * 100.

Valores IC₅₀ típicos para compuestos de la invención cuando se prueban en el ensayo anterior están en el rango 100µM a 1nM. Por ejemplo, se encontró que Ejemplo 17 tenía una IC₅₀ de 7.4µm.

Adicionalmente se probó la actividad inhibidora de los compuestos en hepatocitos primarios de rata. Los hepatocitos de rata se aislaron mediante la técnica de perfusión de colagenasa, método general de Seglen (P.O. Seglen, Methods Cell Biology (1976) 13 29-83). Las células se cultivaron en placas de cultivo de seis pozos Nunclon en DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) con alto nivel de glucosa que contenía 10% suero fetal bovino, NEAA (aminoácidos no esenciales), glutamina, penicilina /estreptomicina ((100unidades/100ug)/ml) durante 4 a 6 horas. Seguidamente los hepatocitos se cultivaron en la solución DMEM sin suero fetal bovino y con 10nM insulina y 10nM dexametasona. Los

164/93

experimentos se iniciaron después de un cultivo de 18-20 horas lavando las células y agregando tampón de bicarbonato Krebs-Henseleit que contenía 2.5mM CaCl_2 y 1% gelatina. Se agregó el compuesto de prueba y 5 minutos después las células se expusieron con 25nM de glucagón. Se retiró la solución Krebs-Henseleit después de 60 minutos de incubación a 37°C, 95% O_2 /5% CO_2 y se midió la concentración de glucosa de la solución Krebs-Henseleit.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o como supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos tradicionales usando excipientes farmacéuticos tradicionales, bien conocidas en el arte. Por lo tanto, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

Excipientes apropiados farmacéuticamente aceptables para formulación en tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico;

104
50/

agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en tableta pueden ser recubiertas o no recubiertas para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento tradicionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de gelatina duras en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma finamente pulverulenta junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo polioxetilen estearato), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación o óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilen sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener además uno o más preservantes (tales como p-

105
X
0
1

hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sucrosa, sacarina o aspartame).

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como una parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener además un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como los expuestos arriba, y agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos dispersables y gránulos apropiados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen por lo general el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservantes. Agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados más arriba. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar asimismo en la forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas de ocurrencia natural tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatados de ocurrencia natural tal como frijol de soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo sorbitan monooleato) y productos de condensación de los ésteres parciales mencionados con óxido de etileno tales como polioxietilen sorbitan monooleato. Las emulsiones pueden contener además agentes edulcorantes, saborizantes y preservantes.

Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes

10.7.106

tales como glicerol, propilen glicol, sorbitol, aspartame o sucrosa, y pueden contener igualmente un agente emoliente, preservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar también en la forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión, que ya se han mencionado más arriba. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente parenteralmente aceptable, atóxico, o solvente, por ejemplo una solución en 1,3 -butanodiol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado tradicional dispuesto para dispensar el ingrediente activo como un aerosol que contiene gotículas líquidas o sólidas finamente divididas. Pueden usarse propulsores de aerosol tradicional tales como hidrocarburos fluorinados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para mayor información sobre la formulación, se remite al lector a Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una presentación unitaria variarán necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 2 g de agente activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar desde alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Las formulaciones unitarias contendrán generalmente alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo. Para mayor información sobre las Vías y Regímenes de Administración se remite al lector a Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal

107
801

Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El compuesto de fórmula (1) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el rango 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la afección que se está tratando. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarse por el médico que está tratando a cualquier paciente particular.

La inhibición de la actividad glucógeno fosforilasa descrita aquí puede aplicarse como terapia única o puede incluir, además del objeto de la presente invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. El tratamiento simultáneo puede ser en una tableta única o en tabletas separadas. Por ejemplo en el tratamiento de diabetes sacarina la quimioterapia puede incluir las siguientes principales categorías de tratamiento:

- 1) Insulina y análogos de insulina;
- 2) Secretagogos de insulina incluidas sulfonilureas (por ejemplo glibenclamida, glipizida) y reguladores de glucosa prandial (por ejemplo repaglinida, nateglinida);
- 3) Agentes que sensibilizan a la insulina incluidos agonistas PPAR γ (por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona);
- 4) Agentes que suprimen la producción de glucosa hepática (por ejemplo metformina).
- 5) Agentes diseñados para reducir la absorción de glucosa del intestino (por ejemplo acarbosa);

10/108

- 6) Agentes diseñados para tratar las complicaciones de hiperglucemia prolongada;
- 7) Agentes antiobesidad (por ejemplo sibutramina y orlistat);
- 8) Agentes antidislipidemia tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas, por ejemplo pravastatina); agonistas PPAR α (fibratos, por ejemplo gemfibrozil); secuestrantes de ácido biliar (colestiramina); inhibidores de absorción del colesterol (estanoles vegetales, inhibidores sintéticos); inhibidores de absorción de ácido biliar (IBATi) y ácidos nicotínicos y análogos (niacina y formulaciones de liberación lenta);
- 9) Agentes antihipertensores tales como bloqueadores β (por ejemplo atenolol, inderal); inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina ACE (por ejemplo lisinopril); antagonistas de calcio (por ejemplo nifedipina); antagonistas de receptor de angiotensina (por ejemplo candesartán), α antagonistas y agentes diuréticos (por ejemplo furosemida, benztiazida);
- 10) Moduladores de hemostasis tales como antitrombóticos, activadores de fibrinólisis y agentes antiplaquetarios; antagonistas de trombina; inhibidores de factor Xa; inhibidores de factor VIIa); agentes antiplaquetarios (por ejemplo aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina y análogos de bajo peso molecular, hirudina) y warfarina; y
- 11) Agentes antiinflamatorios, tales como antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo aspirina) y agentes antiinflamatorios esteroides (por ejemplo cortisona).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre mediante terapia.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su

éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto, para uso como un medicamento en el tratamiento de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca u obesidad en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con este otro aspecto de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca u obesidad en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con este otro aspecto de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con una característica más de este aspecto de la invención se provee un método de producir un efecto inhibidor de glucógeno fosforilasa en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

De acuerdo con esta característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca u obesidad en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

De acuerdo con esta característica adicional de este aspecto de la

invención se provee un método de tratar diabetes tipo 2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

Como se especificó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular de proliferación celular variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando. Se contempla una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

Aparte de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

En las otras características ya mencionadas de composición farmacéutica, proceso, método, uso y manufactura del medicamento, se aplican también las incorporaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales a menos que se especifique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón;
- (ii) Las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) con una

temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía de capa delgada (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice; donde se menciona una columna Bond Elut, esto significa una columna que contiene 10 g ó 20 g ó 50 g de sílice de tamaño de partícula de 40 micrones, estando contenido el sílice en una jeringa desechable de 60 ml y soportada en un disco poroso, obtenido de Varian, Harbor City, California, USA bajo el nombre "Mega Bond Elut SI"; "Mega Bond Elut" es una marca de fábrica; donde se menciona un cartucho Biotage, esto significa un cartucho que contiene sílice KP-SIL™, tamaño de partícula 60µ 32-63mM, suministrado por Biotage, una división de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;

(iv) en general, se siguió el curso de las reacciones por TLC y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente,

(v) los rendimientos se dan con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse mediante un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(vi) donde se dan, los datos NMR están en forma de valores delta para los protones principales de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinadas a 300 MHz usando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO- δ_6) como solvente, a menos que se indique otra cosa, otros solventes (donde se indica en el texto) incluyen cloroformo deuterado CDCl₃;

(vii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan unidades SI y símbolos;

(viii) las presiones reducidas se dan como presiones absolutas en Pascals (Pa); las presiones elevadas se dan como presiones estándar en bares;

(ix) las proporciones de solvente se dan en términos de volumen: volumen (v/v);

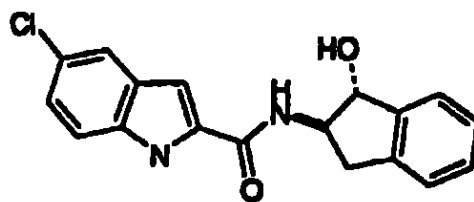
(x) Se utilizaron las siguientes abreviaturas

EtOAc acetato de etilo;

MeOH	metanol;
EtOH	etanol;
DCM	diclorometano;
HOBT	1-hidroxibenzotriazol;
DIPEA	di-isopropiletilamina;
EDCI	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;
Et ₂ O	éter dietílico,
THF	tetrahidrofurano;
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida;
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N, N, N', N'</i> -tetrametiluronio
EDAC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida
TFA	ácido trifluoroacético
DMTMM	cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio
DMA	<i>N, N</i> -dimetilacetamida

Ciertos intermedios descritos a continuación dentro del ámbito de la invención pueden poseer igualmente actividad útil, y se proveen como una característica adicional de la invención.

Ejemplo 1: 5-Cloro-2-[*N*-(1-hidroxiindan-2-il)carbamoil]indol

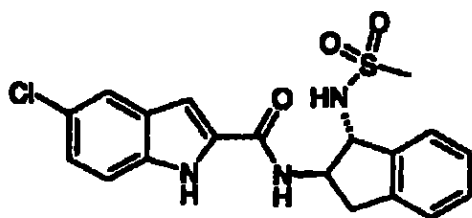


Ácido 5-cloro-1*H*-indol-2-carboxílico (116mg, 0.67mmol) se disolvió en DCM (10 ml) que contenía DIPEA (0.21 ml, 1.19mmol) y 2-aminoindan-1-ol (Método 1; 101mg, 0.67mmol) y HATU (247mg, 0.67mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante

aproximadamente 18 horas. La solución resultante se lavó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (195mg, 100%) como un sólido blanco.

¹H NMR 2.83 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 4.40 (quin, 1H), 5.14 (d, 1H), 7.40 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 12.37 (s, 1H); m/z 325.

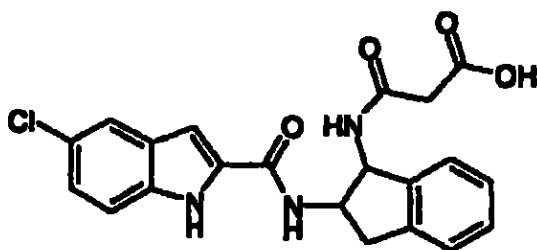
Ejemplo 2: 5-Cloro-N-(1R,2R)-1-[(metilsulfonil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida .



Ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (196mg, 1.0mmol), N-[(1R,2R)-2-amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metanosulfonamida (Método 2; 226mg, 1.0mmol), DIPEA (0.17 ml, 1.0mmol), y HOBT (130mg, 1.0mmol) se agitó en DCM (10 ml) durante un minuto. Se agregó EDCI (240mg, 1.25mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el compuesto del título (320mg, 79%) como una espuma.

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.80 (broad s, 1H); m/z 402.4.

Ejemplo 3: N-(1R*, 2R*)-1-[(2-carboxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida

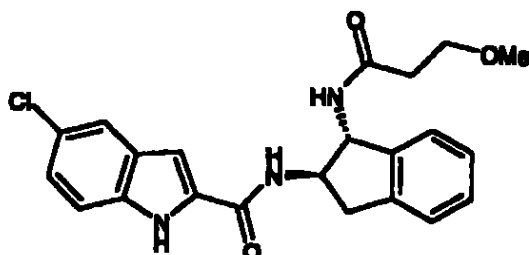


114

rac-N-(1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 4; 440mg, 1.0mmol) se suspendió en una solución de DCM (10 ml), malonato de mono-*tert*-butilo (160mg, 1.0mmol), DIPEA (0.35 ml, 2.0mmol) y HOBT (135mg, 1.0mmol) y se agitó durante 2 minutos. Se agregó EDCI (240mg, 1.25mmol) y la reacción se agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El secamiento sobre sulfato de magnesio seguido por evaporación produjo el éster de *t*-butilo como una espuma blanca que se disolvió en DCM (10 ml) y ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura de la sala durante 6 horas. La mezcla se evaporó y co-evaporó con cloroformo (2 x 10 ml). La trituración con Et₂O seguida por filtración y secamiento produjeron el compuesto del título (380mg, 92%) como un polvo beige.

m/z 411.9.

Ejemplo 4: 5-Cloro-*N*-((1*R*,2*R*)-1-[(3-metoxipropanoil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida



DIPEA (180 μ L, 1.05 mmol), HOBT (68 mg, 0.5 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (46 μ L, 0.5 mmol) y EDAC (120 mg, 0.63 mmol) se agregaron a una suspensión de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 5, 220 mg, 0.5 mmol) en DCM anhidro (7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secaron (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró

(DCM), se recogió por filtración, se lavó con hexano (2 x 5 mL) y se secó para producir el compuesto del título (84 mg, 41%) como un sólido café.

¹H NMR 2.38 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.26 (obs m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.44 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.73 (s, 1H); MS m/z 413, 415

Los siguientes ejemplos se elaboraron por un proceso similar a **Ejemplo 4** usando -[(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 5) y el ácido carboxílico apropiado disponible en el comercio.

Ejemplos: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-(Acetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida

Ejemplo 6: 5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetamido]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida

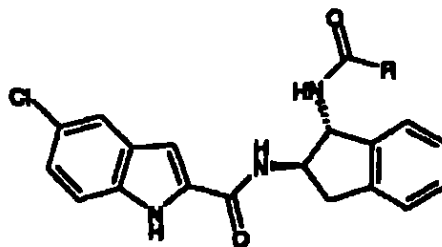
Ejemplo 7: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-{[3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-xopentanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida

Ejemplo 8: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-Carbamoilacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida

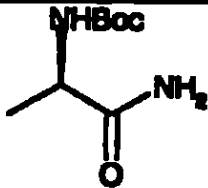
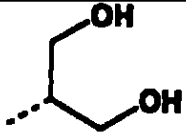
Ejemplo 9: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(2-Carboxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida

Ejemplo 10: 5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida

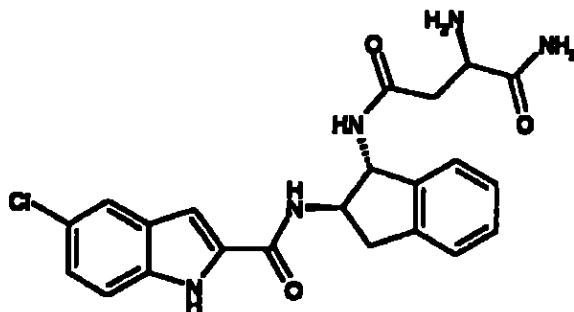
Ejemplo 11: 2-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-{[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida



11/16

Ej.	R	NMR	M/z
5	Me	(DMSO-d ₆) 1.88 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 3.23 (obs m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.43 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	368, 370
6	CH ₂ NHBoc	-	505, 507 (M+Na) ⁺
7		-	562, 564 (M+Na) ⁺
8	CH ₂ C(O)NH ₂	(DMSO-d ₆) 2.89 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	411, 413
9	CH ₂ CO ₂ H	(DMSO-d ₆) 2.88 (dd, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.17 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.74 (s, 1H)	412, 414
10	CH ₂ OH	(DMSO-d ₆) 2.89 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 7.17 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 11.73 (s, 1H)	-
11		(DMSO-d ₆) 2.85 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 4.51 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18 (m, 5H), 8.25 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 11.80 (s, 1H)	433, 435 (M-H) ⁻

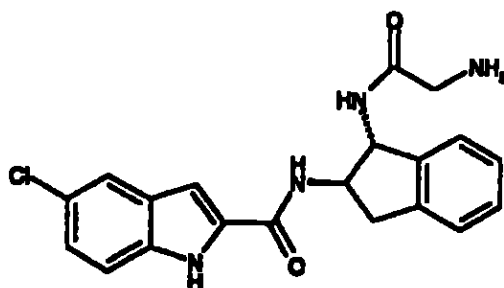
Ejemplo 12: N-((1R,2R)-1-(((3R)-3-Amino-3-carbamoylpropanoyl)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida



N-((1*R*,2*R*)-1-{[3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-4-oxopentanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 7; 276 mg, 0.51 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el producto crudo se destiló a temperatura fija con cloroformo (3 x 5 mL), se trituró (Et₂O), se filtró y se secó para producir la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (242 mg, 86%) como un sólido amarillo.

¹H NMR 2.75 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 4.04 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.06 (br, 3H), 8.73 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.75 (s, 1H); MS *m/z* 440, 442.

Ejemplo 13: N-((1R,2R)-1-[(Aminoacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida



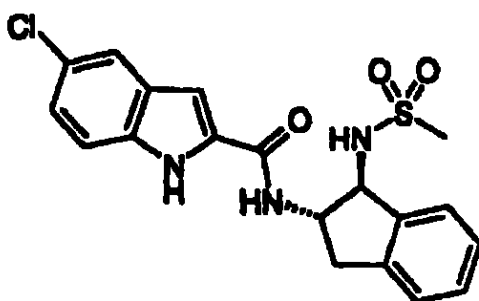
5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonilaminoacetamido)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 6; 330 mg, 0.75 mmol) se disolvió en DCM (10 mL), se agregó TFA (0.5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el producto crudo se destiló a temperatura fija con

118
~~118~~
11

cloroformo (3 x 5 mL), se trituró (Et₂O), se filtró y se secó para producir la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (264 mg, 71%) como un sólido amarillo.

¹H NMR 2.94 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.62 (dd, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.56 (t, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.39 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.89 (m, 2H), 11.76 (s, 1H); MS m/z 383, 385.

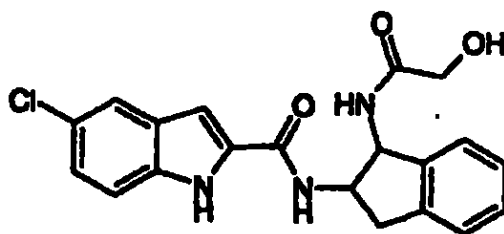
Ejemplo 14 5 Cloro-N-[(1S,2S)-1-(metilsulfonyl)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida



Preparada por un proceso similar a **Ejemplo 2** usando (1S,2S)-1-[(metilsulfonyl)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetanosulfonato (véase **Método 4a**) y ácido 5-cloro indol-2-carboxílico.

¹H NMR 2.86 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 7.09-7.37 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 11.8 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁻ 402, 404.

Ejemplo 15: 5-Chloro-N-[1-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida



5-Chloro-N-[(hidroxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida (**Método 7a**; 60mg, 0.12mmol) y carbonato de sodio (100 mg) se disolvieron en 1:1 dioxano: agua (5 mL) y se calentaron a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió, se agregó agua (10 mL), se filtró y la torta filtrante se lavó con agua (3 x 1mL) y se secó para producir el

119
20
1

compuesto del título (40mg, 85%) como un polvo blanco.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.4 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.15 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.74 (s, 1H); MS m/z 384, 386.

Ejemplos 16-20 se elaboraron por el siguiente método:

5-Cloro-*N*-{1-[(cloroacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 7, 200 mg, 0.5 mmol), Et₃N (418 µl, 3.0 mmol) y la amina correspondiente (1.0mmol) se disolvieron en THF (5mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron bajo presión reducida para producir los compuestos del título.

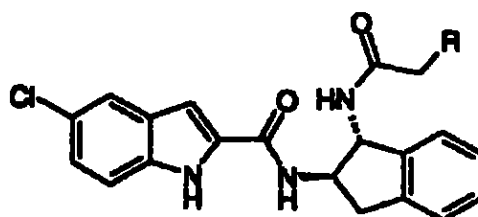
Ejemplo 16: 5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)metil]amino}acetil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida

Ejemplo 17: 5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)(fenilmetil)amino]acetil}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida

Ejemplo 18: 5-Cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(3-hidroxipiperidin-1-il)acetil]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida

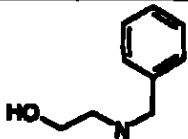
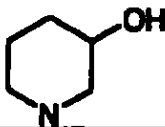
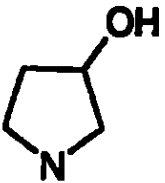
Ejemplo 19: 5-Cloro-*N*-(1*R*,2*R*)-1-({[(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetil]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida

Ejemplo 20: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[Bis(2-hidroxietyl)aminolacetil]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida



Ej.	R	M/z
16	HO-CH ₂ -CH ₂ -N	441, 443

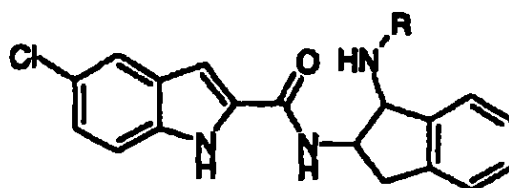
120
1

17		455, 457
18		467, 469
19		453, 455
20		471, 473

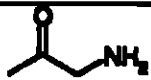
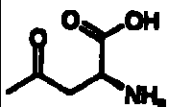
Ejemplos 21 y 22 se prepararon por el siguiente método: sal de ácido trifluoroacético de *rac-N*-[1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (**Método 4**, 440 mg, 1.0 mmol), el ácido carboxílico correspondiente (1.0 mmol), DIPEA (350 μ L, 2.0 mmol) y HOBt (135 mg, 1.0 mmol) se disolvieron en DCM (10 mL) y se agitaron durante 5 minutos. Se agregó EDCI (240 mg, 1.25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO_4) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y TFA (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó y se co-evaporó con cloroformo (2 x 10 mL) bajo presión reducida y se secó para producir el compuesto del título como una espuma.

Ejemplo 21: *N*-{1-[(Aminoacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida

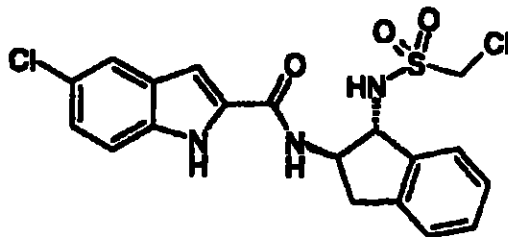
Ejemplo 22: *N*-{1-[[((3*S*)-3-Amino-3-carboxipropanoil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida



12/21

Ej.	R	M/z
21		383, 385
22		441, 443

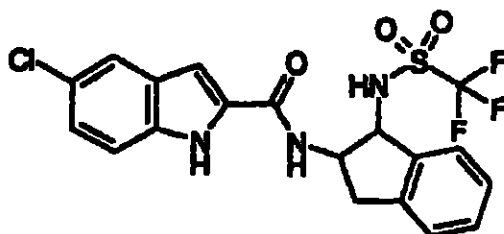
Ejemplo 23: 5-Cloro-N-((1R,2R)-1-[(clorometil)sulfonil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida



Sal de ácido trifluoroacético de *N*-[(1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Método 5, 2.2 g, 5.0 mmol) y Et₃N (2.1 mL, 15.0 mmol) se disolvieron en THF seco (30 mL) a 5°C, se agregó cloruro de clorometilsulfonilo (820 mg, 5.5 mmol) en THF seco (5 mL) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (75 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL) y se secó (MgSO₄). El retiro de los volátiles bajo presión reducida produjo el compuesto del título (2.16 g, 98%) como un polvo amarillo claro.

¹H NMR 2.84 (dd, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.02 (m, 3H), 7.26 (m, 7H), 7.71 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 11.79 (s, 1H); MS m/z 438.3/440.3.

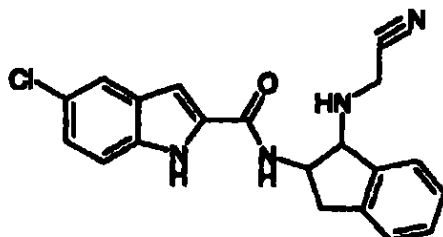
Ejemplo 24: rac-5-Cloro-N-(1-[(trifluorometil)sulfonil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida



rac-N-(1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 4, 440 mg, 1.0mmol) se suspendió en DCM (6 mL) a 5°C. Se agregaron Et₃N (420 µL, 3.0 mmol) y anhídrido sulfónico de trifluorometano (200 µL, 1.2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó EtOAc (25 mL) y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (5 mL), agua (2 x 5 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (400mg, 87%) como un polvo blancuzco.

¹H NMR 3.0 (dd, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.96 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS m/z 558, 460.

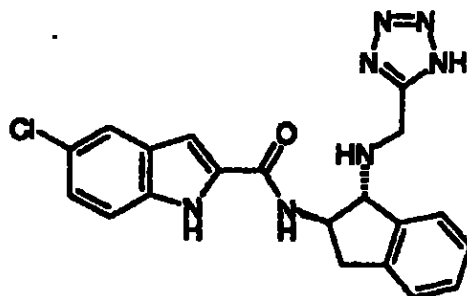
Ejemplo 25: *rac*-5-Cloro-*N*-{1-[(cianometil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida



Sal de ácido trifluoroacético de *N*-[1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 4, 220 mg, 0.5 mmol), DIPEA (260 µL, 1.5 mmol) y bromoacetronitrilo (37 µL, 0.55 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentaron en un horno microondas a 180°C durante 1 minuto. Se agregó EtOAc (30 mL) y la mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc:hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título (110mg, 60%) como una espuma blanca.

¹H NMR 2.93 (dd, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS m/z 365, 367.

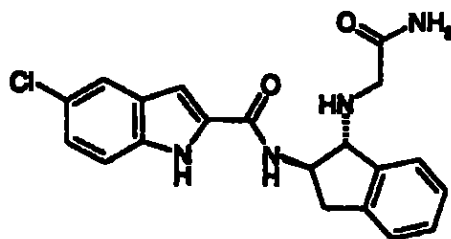
Ejemplo 26: 5-Cloro-N-[(1R,2R)-1-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida



5-Cloro-N-{1-[(cianometil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}-1H-indol-2-carboxamida (**Ejemplo 25**; 182 mg, 0.5 mmol), azida de sodio (195 mg, 3.0 mmol) y cloruro de amonio (163 mg, 3.05 mmol) en DMA (5 mL) se calentaron en un horno microondas a 180°C durante 1 minuto. Se agregó EtOAc (50 mL) y la mezcla se lavó con agua (6 x 10 mL), salmuera (25 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida. El componente deseado se aisló por HPLC preparativa (CH₃CN:agua) para producir el compuesto del título (35 mg, 14%) como un polvo anaranjado pálido.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.68 (d, 1H); MS m/z (M-H)⁺ 407, 409.

Ejemplo 27: N-[(1R,2R)-1-[(2-Amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida



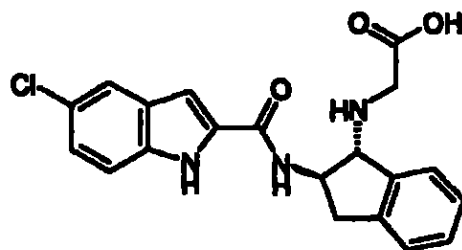
Preparada en una manera similar a **Ejemplo 25** usando sal de ácido trifluoroacético de N-[(1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (**Método 5**) como la amina y 2-bromoacetamida como electrófilo.

¹H NMR 2.71 (s, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.26 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (d, 1H),

124
✓

7.68 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 11.75 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁻ 382, 384.

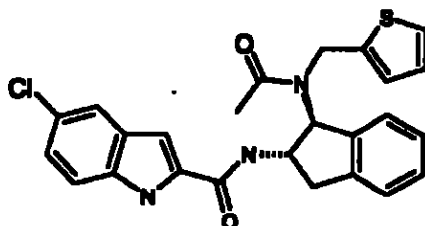
Ejemplo 28: N-[(1R,2R)-1-(Carboximetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida



tert-Butil N-((1R,2R)-2-[[5-cloro-1H-indol-2-il]carbonil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)glicinato (Método 8, 230 mg, 0.52 mmol) se disolvió en DCM (10 mL). Se agregó TFA (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La evaporación bajo presión reducida, co-evaporación con CHCl₃ (2 x 10 mL) y cristalización de EtOAc produjeron el compuesto del título (85 mg, 36%) como un polvo.

¹H NMR 2.93 (dd, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.5 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 12.43 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁻ 382, 384.

Ejemplo 29: N-[(1S,2S)-1-[Acetil(2-tienilmetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida



2-Tiofencarboxaldehído (80 μ L, 0.8 mmol) y acetato de potasio (90 mg, 0.9 mmol) se agregaron a una solución de N-[(1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Método 5b, 400 mg, 0.9 mmol) en MeOH (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, luego se agregó el cianoborohidruro de metilpoliestireno de trietilamonio macroporoso (540 mg, 0.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3

125
~~125~~

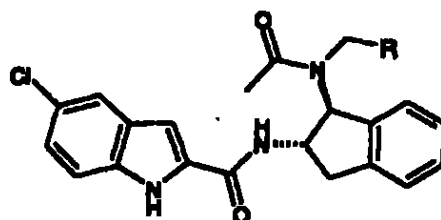
horas más. La reacción se filtró entonces y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para producir *N*-{(1*S*,2*S*)-1-[(2-tienilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida, la cual se usó cruda en la siguiente etapa.

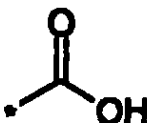
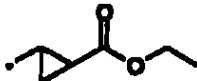
DIPEA (90 μ L, 0.5 mmol) y cloruro de acetilo (40 μ L, 0.5 mmol) se agregaron a una solución de *N*-{(1*S*,2*S*)-1-[(2-tienilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (210 mg, 0.5 mmol) en THF anhidro (7 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (5 mL), se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SCX-2, MeOH:EtOAc 1:10) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H NMR 2.45 (s, 3H), 2.90 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.5 (m, 11H), 8.80 (d, 1H), 11.80 (s, 1H); MS *m/z* 464.

Los siguientes ejemplos se elaboraron por el proceso de Ejemplo 29 usando *N*-{(1*S*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 5b) y el aldehído apropiado disponible en el comercio:

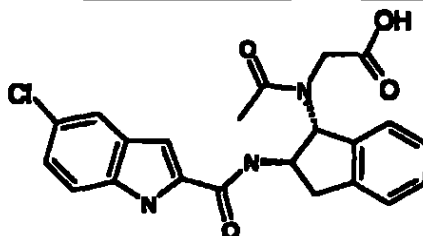
Ejemplo 30: *N*-{(1*S*,2*S*)-1-[*N*-Acetil-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida

Ejemplo 31: *N*-[(1*S*,2*S*)-1-{*N*-Acetil-*N*-[2-(etoxicarbonil)cicloprop-1-ilmetil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida



Ej.	R	NMR	M/z
30		(DMSO-d ₆) 2.45 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.30 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.45 (t, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 11.75 (brs, 1H)	424 (M-H)
31		(DMSO-d ₆) 1.11 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.36 (m, 5H), 3.94 (m, 2H), 4.85 (br m, 1H), 5.45 (br m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.80 (br s, 1H)	494

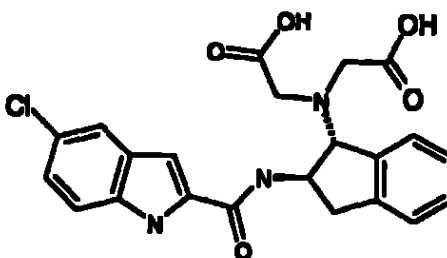
Ejemplo 32: N-((1R,2R)-1-[N-Acetil-N-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida



TFA (5 mL) se agregó a una solución de [acetil((1R,2R)-2-{[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]acetato de 1,1-dimetiletilo (Método 9, 138 mg, 0.3 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 83%) como un sólido blanco.

¹H NMR 2.42 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.25 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 11.73, (s, 1H); MS m/z 426.

Ejemplo 33: N-((1R,2R)-1-[Bis-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida

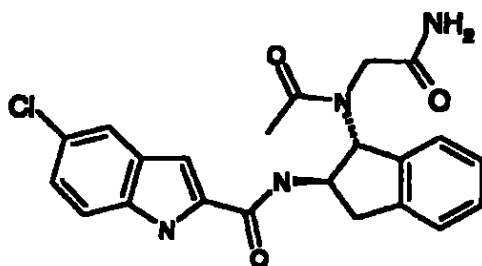


127
21

TFA (5 mL) se agregó a una solución de [((1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) amino]diacetato de 1,1-dimetiletilo (Método 10, 280 mg, 0.5 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 68%) como un sólido blanco.

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.71 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); MS m/z 442, 309.

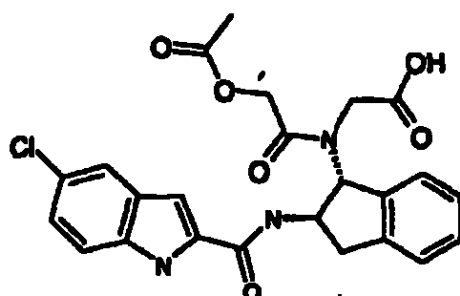
Ejemplo 34: N-((1*R*,2*R*)-1-[Acetil(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida



Cloruro de acetilo (20. μ l, 0.32 mmol) se agregó a una solución de N-((1*R*,2*R*)-1-[(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Ejemplo 27, 122 mg, 0.32 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 29%) como un sólido blanco.

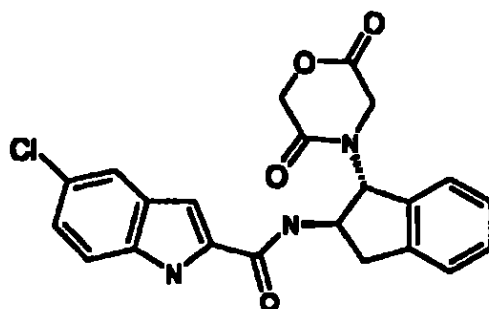
¹H NMR 2.49 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.29 (brs, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.28 (m, 8H), 8.80 (d, 1H), 11.78, (s, 1H); MS m/z 447 (M+NH₄)⁺ 309.

Ejemplo 35: N-((1*R*,2*R*)-1-[N-(2-Acetoxiacetil)-N-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida

128
124
1

TFA (3ml) se agregó a una solución de [[[acetiloxi)acetil]]((1*R*,2*R*)-2-[[[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]acetato de 1,1-dimetiletilo (Método 11, 200 mg, 0.4 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 99%) como un sólido blanco. ¹H NMR 2.49 (s, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.80 (m, 3H), 5.98 (d, 1H), 7.20 (m, 6H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.71 (brd, 1H), 11.52, (s, 1H); MS m/z 484.

Ejemplo 36: 5-Cloro-*N*-[[(1*R*,2*R*)-1-(2,5-dioxomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida



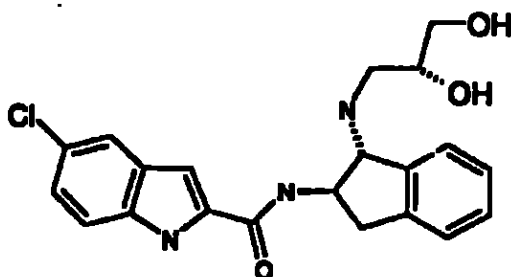
Carbonato de potasio (20 mg) y MeOH (1 mL) se agregaron a una solución de *N*-{[(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(2-acetoxiacetil)-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida (Ejemplo 35, 184 mg, 0.38 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 2.0 y luego se extrajo en EtOAc (3 x 10 mL). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por

129
051

cromatografía de columna(EtOAc:isohexano 1:4) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 31%) como un sólido blanco.

¹H NMR 3.07 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.82 (m, 3H), 5.96 (d, 1H), 7.18 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 11.77 (s, 1H); MS m/z(M-H)⁺ 422.

Ejemplo 37: 5-Cloro-N-((1R,2R)-1-(((2R)-2,3-dihidroxiopropil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-indol-2-carboxamida



2,3-O-(S)-Isopropiliden-L-gliceraldehído (98 mg, 0.75 mmol) y acetato de potasio (75 mg, 0.75 mmol) se agregaron a una solución de N-(1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il}-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Método 5, 328 mg, 0.75 mmol) en MeOH (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, luego se agregó cianoborohidruro de metilpoliestireno de trietilamonio macroporoso (352 mg, 0.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más. La reacción se filtró entonces y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar 5-cloro-N-[(1R,2R)-1-({[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida, la cual se usó cruda en la siguiente etapa.

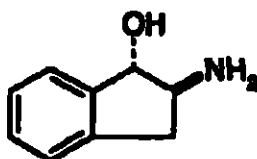
TFA (3 mL) se agregó a una solución de 5-cloro-N-(1R,2R)-1-({[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida (100mg, 0.23 mmol) en DCM (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 100%) como un sólido blanco.

¹H NMR 2.94 (dd, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.53 (q, 1H), 4.35 (m,

3H), 4.77 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.50 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); MS m/z 400.

Método 1:

(+/-)-trans-2-Aminoindan-1-ol



Nitrito isoamílico (15 ml, 108mmol) se agregó a una solución de indan-1,2-diona (12g, 90mmol) en MeOH (380 ml) a 45°C seguido por HCl concentrado (12 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura de la sala. Se agregó exceso de nitrito isoamílico (1 ml) y HCl concentrado (1 ml) y la suspensión se agitó durante 15 minutos más. Al enfriar a temperatura de la sala se formó un precipitado blanco. El precipitado se extrajo por filtración y se lavó con MeOH frío (40 ml) seguido por Et₂O (40 ml) para proporcionar indan-1,2-dione-2-oxime (6.2g, 43%) como un sólido blanco.

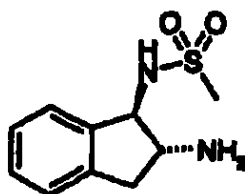
¹H NMR 3.80 (s, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (t, 2H); m/z 162.

Una solución de indan-1,2-dione-2-oxime (6.2g, 39mmol) en EtOH (470 ml) y 4MHCl/Dioxano (36 ml) se hidrogenó a temperatura de la sala y 40 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con EtOH (30 ml) y se concentró bajo presión reducida para producir 10g de un sólido blancuzco, el cual se recrystalizó de EtOH para producir el compuesto del título (5g, 86%) como un sólido blanco.

¹H NMR: 2.80 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.73 (q, 1H), 5.12 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 7.2 (m, 4H), 8.60 (s, 2H).

Método 2

N-[(1R,2R)-2-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]metanosulfonamida



(1*R*,2*S*)-1-Amino-2-hidroxiindan (3.0g, 20mmol) se disolvió en THF seco (40 ml) y trietilamina (8.4 ml, 60.0mmol) a 10°C. Se agregó cloruro de metano sulfonilo (5.0g, 44.0mmol) disuelto en THF (10ml) a un ritmo tal que la temperatura interna permaneciera por debajo de 15°C. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 20 horas y seguidamente se evaporó. Al residuo se agregó EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir (1*R*,2*S*)-1-metanosulfonamido-2-metilsulfoniloxiindano (5.7g, 93%) como un sólido amarillo pálido.

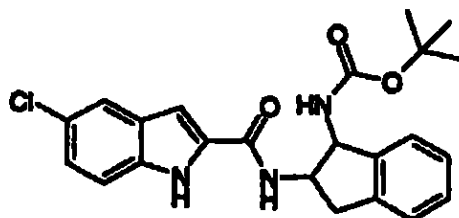
¹H NMR: 3.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.90 (m, 1H); m/z 304.2.

(1*R*,2*S*)-1-Metanosulfonamido-2-metilsulfoniloxiindano (2.0g, 6.56mmol) se disolvió en dimetilacetamida seca (20 ml). Se agregó azida de sodio (1.7g, 26.2mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (6 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se agregó 10% de paladio sobre carbón activado y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La filtración a través de celita seguida por evaporación produjo el compuesto del título (1.25 g, 83%) como un sólido verde pálido.

¹H NMR 1.70 (s amplio, 2H), 2.72 (dd, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.20 (m, 4H); m/z 227.4.

Método 3

5-Cloro-2-(*N*-(1-[*N*-(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]indan-2-il}carbamoil)indol

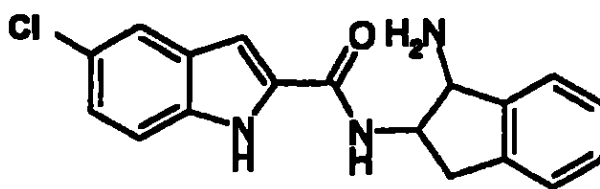


Ácido 5-cloro-indol-2-carboxílico (5.0g, 25.6mmol), (+/-)-*trans*-2-amino-1-{*N*-[(1,1-dimetiletoxi)]carbonilamino}indano (6.3g, 25.6mmol), DIPEA (4.5 ml, 25.6mmol) y HOBT (3.5g, 25.6mmol) se agitaron en DCM (100 ml) a temperatura de la sala durante 2 minutos. Se agregó EDCI (6.1g, 32.0mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. El secamiento sobre sulfato de magnesio seguido por evaporación produjo el material crudo, el cual se purificó por cromatografía de sílice con hexano:EtOAc para producir el compuesto del título (9.1 g, 83%) como una espuma rosado pálido.

¹H NMR 2.85 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.15 (m, 6H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 11.78 (broad s, 1H).

Método 4

rac-N-(1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida



5-Cloro-2-(*N*-{1-[*N*-(1,1-dimetiletoxi)carbonilamino]indan-2-il}carbamoil)indol (Método 3; 5.0g, 11.74mmol) se disolvió en DCM (50 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. La mezcla se evaporó, luego se co-evaporó con cloroformo (2 x 50 ml) y se trituró con Et₂O para producir la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (5.0 g, 96%) como un

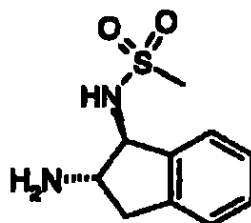
133
✓

polvo beige.

^1H NMR 3.04 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.80 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.60 (s amplio, 3H), 9.00 (d, 1H), 11.82 (s amplio, 1H).

Método 4a

N-[(1*S*,2*S*)-2-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]metanosulfonamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con el proceso de Método 2, iniciando a partir de (1*S*,2*R*)-1-amino-2-hidroxiindano para producir el intermedio (1*S*,2*R*)-1-[(metilsulfonyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilmetanosulfonato:

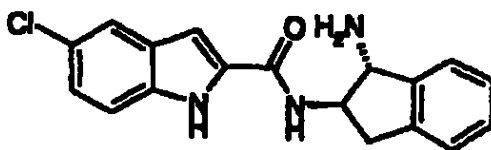
^1H NMR 3.1 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.07-3.33 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.95 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁻ 304,

y luego el producto final requerido:

^1H NMR 1.96 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.56 (s, 1H); MS m/z 227.

Método 5

N-[(1*R*,2*R*)-1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida



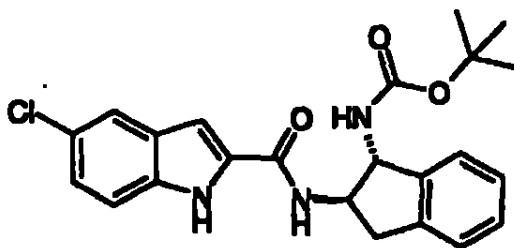
tert-Butil ((1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato (Método 5a; 1.0g, 2.35mmol) se disolvió en DCM (10 mL), se agregó TFA (2 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 70 horas. La evaporación bajo presión reducida seguida por co-evaporación con cloroformo (2 x 10 mL) y secamiento produjeron el

compuesto del título como la sal de trifluoroacetato (1.0 g, 100%) como un polvo amorfo café pálido.

¹H NMR 3.03 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.99 (d, 1H); MS m/z 326, 328.

Método 5a

tert-Butil((1*R*,2*R*)-2-{[5-cloro-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbarnato

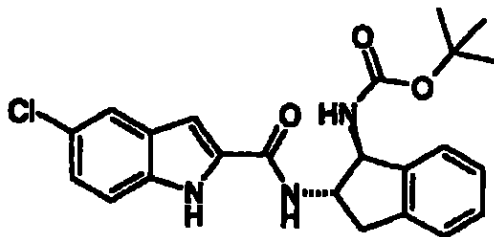


Ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (391 mg, 2 mmol), *tert*-butil [(1*R*,2*R*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbarnato (497 mg, 2 mmol), DIPEA (350 µL, 2 mmol) y HOBT (270 mg, 2 mmol) se disolvieron en DCM (10 mL), se agitaron durante 5 minutos, luego se agregó EDCI (479mg, 2.5 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, se agregó EtOAc (25 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (800 mg, 94%) como una espuma café pálido.

¹H NMR 1.47 (s, 9H), 2.9 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.5 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 11.85 (s, 1H), MS m/z 426, 428.

Método 5b

tert-Butil((1*S*,2*S*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbarnato

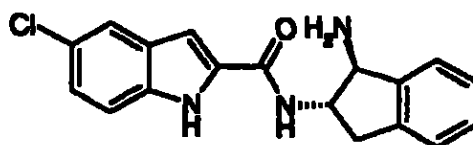
135
130

Ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (2.8g, 14 mmol), *tert*-butil [(1*S*,2*S*)-2-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato (3.47g, 14mmol), DIPEA (4.9ml, 28mmol) y HOBt (1.89g, 14mmol) se disolvieron en DCM (100 mL), se agitaron durante 5 minutos, luego se agregó EDCI (3.2g, 16.7mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, se agregó EtOAc (125 mL) y la solución orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (5.7g, 93%) como una espuma café pálido.

¹H NMR 1.47 (s, 9H), 2.9 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.5 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 11.85 (s, 1H), MS m/z 426, 428.

Método 6

N-[(1*S*,2*S*)-1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida



tert-Butil((1*S*,2*S*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato (Método 5b; 5.7g, 2.35mmol) se disolvió en DCM (70 mL), TFA (13 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 horas. La evaporación bajo presión reducida seguida por co-evaporación con cloroformo (2 x 50 mL) y el secamiento produjeron el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato (5.5 g, 97%) como un polvo amorfo café pálido.

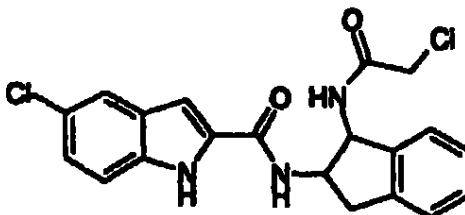
¹H NMR 3.03 (dd, 1H), 3.4 (dd, 1H), 4.75 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.2 (d,

136
151

1H), 7.36 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.99 (d, 1H); MS m/z 326, 328.

Método 7

rac-5-Cloro-*N*-{1-[(cloroacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida

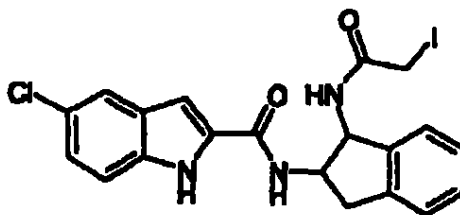


Sal de ácido trifluoroacético de *N*-[1-Amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (12.8 g, 29.1 mmol) y Et₃N (11.8 g, 116.4 mmol) se disolvieron en DCM (500 mL) a 10°C. Se agregó cloruro de cloroacetilo (6.6 g, 58.2 mmol) en DCM (25 mL), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (3 x 50 mL) y se secó para producir el compuesto del título (9.0 g, 77%) como un polvo blanco.

¹H NMR 2.9 (dd, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.74 (s, 1H); MS m/z 402, 404.

Método 7a

5-Cloro-*N*-{1-[(iodoacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida



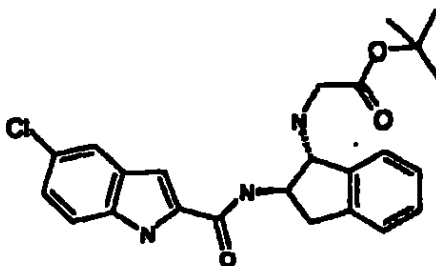
5-Cloro-*N*-[(cloroacetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 7; 2.0 g, 5.0 mmol) y yoduro de potasio (2.0 g, 12.0 mmol) en acetona (50 mL) se calentaron a reflujo durante 6 horas y luego se enfriaron y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión

reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) se lavó con 1M tiosulfato de sodio acuoso (2 x 25 mL), agua (25 mL), salmuera (25 mL), se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título (2.3 g, 92%) como un polvo amarillo pálido.

¹H NMR 2.87 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.2 (m, 6H), 7.42 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.73 (s, 1H); MS m/z (M-H)⁺. 492, 494

Método 8

1,1-Dimetiletil [((1R,2R)-2-[[[(5-cloro-1H-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]acetato

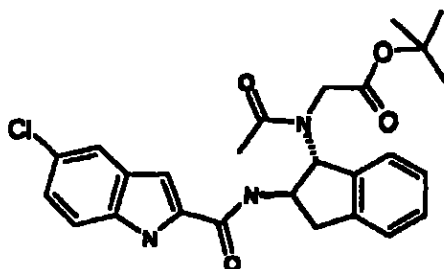


DIPEA (2.4 mL, 14 mmol) y *t*-butil bromoacetato (610 µL, 4.0 mmol) se agregaron a una solución de *N*-{[(1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (Método 5, 2 g, 4.6 mmol) en CH₃CN (50 mL). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante aproximadamente 2 horas. Luego de enfriar, los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL) y salmuera (50 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc:isohexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 34%) como un sólido blanco. ¹H NMR 1.36 (s, 9H), 2.95 (dd, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.67 (br t, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.60 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 11.8 (s, 1H); MS m/z 439.

Método 9

138
137
136

1,1-Dimetiletil[acetil(1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil] amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]acetato

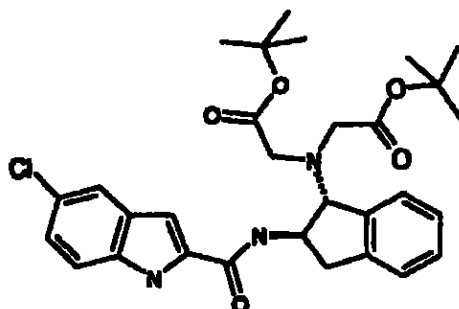


DEPEA (80 μ L, 0.5 mmol) y cloruro de acetilo (30 μ L, 0.5 mmol) se agregaron a una solución de [((1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]acetato de 1,1-dimetiletilo (Método 8, 200 mg, 0.5 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna(EtOAc:isohexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título (168 mg, 76%) como un sólido blanco.

¹H NMR 1.34 (s, 9H), 2.99 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.38 (q, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.53 (d, 1H), 7.50 (m, 8H), 8.50 (d, 1H), 11.75, (s, 1H); MS m/z 504 (M+NH₄)⁺ 426.

Método 10

[((1*R*,2*R*)-2-{[(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]diacetato de 1,1-dimetiletilo



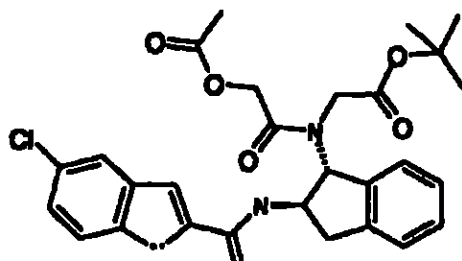
DIPEA (2.4 mL, 14 mmol) y *t*-butil bromoacetato (610 μ L, 4.0 mmol) se agregaron a una solución de *N*-{(1*R*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-

139
12/1

inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida (Método 5, 2 g, 4.6 mmol) en CH₃CN (50 mL). La suspensión resultante se agitó a 60°C durante aproximadamente 2 horas. Luego de enfriar, los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (50 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc:isohexano 1:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 14%) como un sólido blanco. ¹H NMR 1.45 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.85 (dd, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.71 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.22 (s, 1H); MS m/z 554, 309.

Método 11

[[[(Acetiloxi)acetil]((1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]acetato de 1,1-dimetiletilo



Ácido acetoxiacético (54 mg, 0.5 mmol) y DMTMM (130 mg, 0.5 mmol) se agregaron a una solución de [[[1*R*,2*R*)-2-{[(5-cloro-1*H*-indol-2-il)carbonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]acetato de dimetiletilo (Método 8, 200 mg, 0.5 mmol) en THF (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL), se lavó con agua (2 x 5 mL), salmuera (10 mL) y se secó (MgSO₄). Los volátiles se retiraron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 80%) como un sólido blanco.

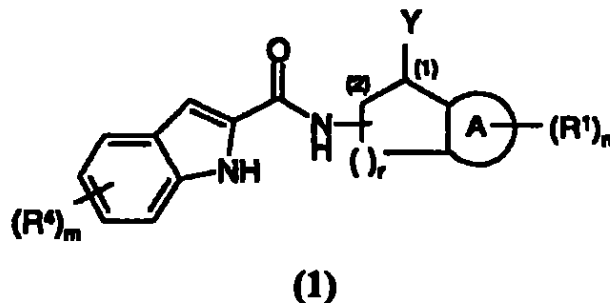
¹H NMR 1.40 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.88 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.86 (brd, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H),

7.28 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); MS
m/z 562.

140
~~140~~

141
11472**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula (1):



en donde:

A es fenileno o heteroarileno;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

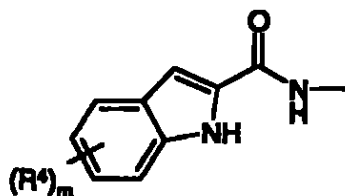
R^1 se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, N - C_{1-4} alquilcarbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, sulfamoilo, N - C_{1-4} alquilsulfamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo, $-S(O)_bC_{1-4}$ alquilo (en donde b es 0, 1, ó 2), C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, hidroxil- C_{1-4} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;

o, cuando n es 2, los dos grupos R^1 , junto con los átomos de carbono de A a los cuales se unen, pueden formar un anillo de 4 a 7 miembros, que contiene en forma opcional 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N, y sustituyéndose de manera opcional por uno o dos grupos metilo;

R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxi, carbamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcanoilo;

r es 1 ó 2; y

cuando r es 1, el grupo



142
27
14

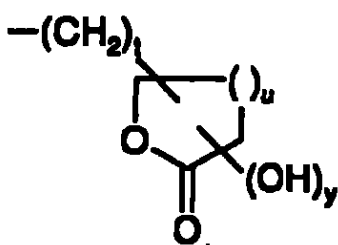
es un sustituyente en carbono (2) y

cuando r es 2 (formando así un anillo de seis miembros) el mismo grupo es un sustituyente en carbono (2) o en carbono (3);

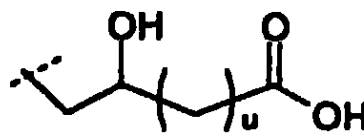
Y es $-NR^2R^3$ ó $-OR^3$;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, carbamoilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxilo), ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, arilo, C_{1-4} alquil [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], $-COR^8$, $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2) y

grupos de las fórmulas B y B':



(B)



(B')

en donde y es 0 ó 1, t es 0, 1, 2 ó 3 y u es 1 ó 2; con la condición de que el grupo hidroxilo no sea un sustituyente en el carbono de anillo adyacente al oxígeno de anillo; o

en donde NR^2R^3 puede formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 4 a 7 miembros, que contiene de manera opcional 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, en donde cualquier $-CH_2-$ puede reemplazarse de manera opcional por $-C(=O)-$, y cualquier átomo N o S puede oxidarse de manera opcional para formar un N-óxido o grupo SO ó SO_2 respectivamente, y en donde el anillo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, ciano(C_{1-4})alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo(C_{1-4})alquilo, dihidroxilo(C_{1-4})alquilo, $-CO_2C_{1-4}$]

143

alquilo, arilo y aril(C₁₋₄)alquilo], halo(C₁₋₄)alquilo, dihalo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxil(C₁₋₄)alquilo, dihidroxil(C₁₋₄)alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, hidroxilC₁₋₄alcoxi, acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, arilo, heterociclilo, (heterociclil)C₁₋₄alquilo, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxil,

C₁₋₄alquilo o -C(O)OC₁₋₄alquilo), C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), bencilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₁₋₄alquilS(O)_c(C₁₋₄)alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), -N(OH)CHO, -C(=N-OH)NH₂, -C(=N-OH)NHC₁₋₄alquilo, -C(=N-OH)N(C₁₋₄alquil)₂, -C(=N-OH)NHC₃₋₆cicloalquilo, -C(=N-OH)N(C₃₋₆cicloalquil)₂, -COCOOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -NHC(O)R⁹, -C(O)NHSO₂(C₁₋₄alquil), -NHSO₂R⁹, (R⁹)(R¹⁰)NSO₂-, -COCH₂OR¹¹, (R⁹)(R¹⁰)N- y -COOR⁹, -CH₂OR⁹, -CH₂COOR⁹, -CH₂OCOR⁹, -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_wCH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ (en donde w es 1, 2 ó 3), -(CH₂)_wCH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰) (en donde w es 1, 2 ó 3);

R⁹, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxil, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R¹³), C₂₋₄alquenoil, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxil), ciano(C₁₋₄)alquilo, trihaloalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclil(C₁₋₄alquilo), -C(=O)O(C₁₋₄)alquilo; o

R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxil, carboxil, halo, nitro, ciano, carbonilo, C₁₋₄alcoxi y heterociclilo; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por -O-CH₂-O- para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos de los hidrógenos del grupo -O-CH₂-O- pueden reemplazarse por un metilo;

R¹³ se selecciona de halo, trihalometilo, y C₁₋₄alcoxi;

144

R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, e hidroxio C_{1-4} alquilo; o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (1) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxio, C_{1-4} alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R^8], C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional con 1 ó 2 grupos hidroxio), ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo, morfolino, morfolinilo, piperidino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piperazinilo, isotiazolidinilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirazolinilo, isoxazolilo, 4-oxopiridilo, 2-oxopirrolidilo, 4-oxotiazolidilo, furilo, tienilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-oxadiazolilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxotetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo, $-COR^8$ y $-SO_bR^8$ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxio, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alcoxi, hidroxio C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, amino(C_{1-4})alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, hidroxio(C_{1-4})alquilo, dihidroxio(C_{1-4})alquilo, $-CO_2C_{1-4}$ alquilo, arilo y aril(C_{1-4})alquilo], C_{2-4} alquenilo, C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por $-C(O)OC_{1-4}$ alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y dimetilo, halo(C_{1-4})alquilo, dihalo(C_{1-4})alquilo, trihalo(C_{1-4})alquilo, hidroxio(C_{1-4})alquilo, dihidroxio(C_{1-4})alquilo, ciano(C_{1-4})alquilo, heterociclilo, heterocicli C_{1-4} alquilo, arilo, C_{1-4} alquilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{3-6} cicloalquilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), heterocicliS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), bencilS(O) $_b$ - (en donde b es 0, 1 ó 2), C_{1-4} alquilS(O) $_c$ (C_{1-4})alquilo (en donde c es 0, 1 ó 2), $-CH_2CH(NR^9R^{10})CO(NR^9R^{10})$, $-CH_2OR^9$, $(R^9)(R^{10})N-$, $-COOR^9$, $-CH_2COOR^9$, $-C(O)N(R^9)(R^{10})$, $-CH_2CH(CO_2R^9)OH$, $-CH_2CONR^9R^{10}$, -

$$\text{CH}_2\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^9 \text{ y } -\text{CH}_2\text{OCOR}^9;$$

R^9 , R^9 , R^{10} y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 R^{13}), C_{3-7} cicloalquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxilo), $-C(=O)O^tBu$, C_{2-4} alqueno, ciano(C_{1-4})alquilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxilo y ciano); o

R⁹ y R¹⁰ junto con el nitrógeno a los cuales se unen, y/o R^{9'} y R^{10'} junto con el nitrógeno a los cuales se unen, forman un anillo de 4 a 6 miembros donde el anillo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, carboxi, halo, nitro, ciano, carbonilo y C₁₋₄alcoxi; o el anillo puede sustituirse de manera opcional en los dos carbonos adyacentes por -O-CH₂-O- para formar un acetal cíclico en donde uno o ambos hidrógenos del grupo -O-CH₂-O- pueden reemplazarse por un metilo;

**R¹³ se selecciona de halo, trihalometilo, y C₁₋₄alcoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.**

3. Un compuesto de fórmula (1) como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde:

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo [sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos R⁸], -COR⁸ y -SO_bR⁸ (en donde b es 0, 1 ó 2);

R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo, amino(C₁₋₄)alquilo [sustituido de manera opcional en nitrógeno por 1 ó 2 grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, -CO₂C₁₋₄alquilo, fenilo y aril(C₁₋₄)alquilo], C₂₋₄alqueno, C₃₋₇cicloalquilo (sustituido de manera opcional por -C(O)OC₁₋₄alquilo), acetales cíclicos de 5 y 6 miembros y sus derivados mono- y di-metilo, halo(C₁₋₄)alquilo, trihalo(C₁₋₄)alquilo, hidroxilo(C₁₋₄)alquilo, dihidroxilo(C₁₋₄)alquilo, ciano(C₁₋₄)alquilo, furilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienilo (sustituido de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), morfolino, furil(C₁₋

145
40

146
147

4)alquilo (en donde furilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), tienil(C₁₋₄)alquilo (en donde tienilo se sustituye de manera opcional en carbono por 1 ó 2 grupos nitro), 1,2,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piperidilo, piridilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropiranilo, 1-oxo-tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotienilo, fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, ciano, hidroxí y C₁₋₄alquilo), pirazinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazino, C₁₋₄alquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), C₃₋₆cicloalquilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), arilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2), heterociclilS(O)_b- (en donde b es 0, 1 ó 2) - CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO(NR⁹R¹⁰), -CH₂OR⁹, (R⁹)(R¹⁰)N-, -COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -C(O)N(R⁹)(R¹⁰), -CH₂CH(CO₂R⁹)OH, -CH₂CONR⁹R¹⁰, -CH₂CH(NR⁹R¹⁰)CO₂R⁹ y -CH₂OCOR⁹;

R⁹, R⁹, R¹⁰ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos hidroxí), C₂₋₄alquenoilo, y fenilo (sustituido de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de nitro, halo, hidroxí y ciano); o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

4. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, en donde Y es NR²R³; o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

5. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es OR³; o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

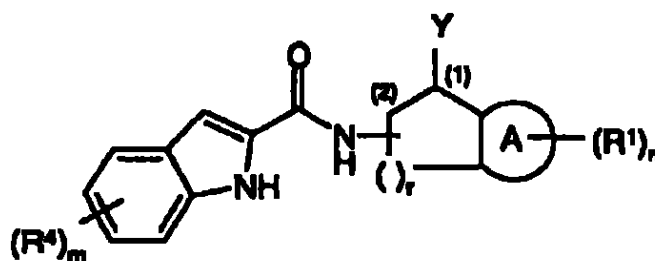
6. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente en donde m es 1 y R⁴ es cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

7. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en cualquier

reivindicación precedente en donde A es fenileno; o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

8. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde A es heteroarileno; o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

9. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, que es un compuesto de fórmula (1A):



(1A)

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*.

10. Un compuesto de la fórmula (1) como se reivindica en la reivindicación 1, que es una cualquiera de:

5-cloro-2-[N-(1-hidroxiindan-2-il)carbamoil]indol;

5-cloro-N-[(1R,2R)-1-[(metilsulfonil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1R*,2R*)-1-[(2-carboxiacetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(1R,2R)-1-[(3-metoxipropanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1R,2R)-1-(acetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-[(1R,2R)-1-(*tert*-butoxicarbonilaminoacetamido)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1H-indol-2-carboxamida;

N-[(1R,2R)-1-{[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-oxopentanoil]amino}-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida;

128
49
/

N-{(1*R*,2*R*)-1-[(2-carbamoylacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[(2-carboxiacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-[(hidroxiacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;

2-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-{[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[(3*R*)-3-amino-3-carbamoylpropanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-{(1*R*,2*R*)-1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*S*,2*S*)-1-[(metilsulfonil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{1-[(hidroxiacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)(metil)amino]acetyl}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1-({[(2-hidroxietyl)(fenilmetil)amino]acetyl} amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-{[(3-hidroxi piperidin-1-il)acetyl]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-{[(3-hidroxi pirrolidin-1-il)acetyl]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-[(1*R*,2*R*)-1-({[bis(2-hidroxietyl)amino]acetyl}amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{1-[(aminoacetyl)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-{1-[(3*S*)-3-amino-3-carboxipropanoil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il}-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-{(1*R*,2*R*)-1-{[(clorometil)sulfonil]amino}-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

149
①
1

5-cloro-*N*-(1-[[trifluorometil]sulfonil]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-(1-[(cianometil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-(1*R*,2*R*)-1-[(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-[(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-(carboximetilamino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-(1*S*,2*S*)-1-[acetil(2-tienilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetil-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-(1*S*,2*S*)-1-[*N*-acetil-*N*-(2-(etoxicarbonil)cicloprop-1-ilmetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-[*N*-acetil-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-[bis-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-[acetil(2-amino-2-oxoetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloro-1*H*-indol-2-carboxamida;

N-(1*R*,2*R*)-1-[*N*-(2-acetoxiacetil)-*N*-(carboximetil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-cloroindol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-(1*R*,2*R*)-1-(2,5-dioxomorfolin-4-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

5-cloro-*N*-(1*R*,2*R*)-1-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropil]amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable

in-vivo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

150
X
5
1

12. Un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre mediante terapia.

13. Un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.

14. Un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento en el tratamiento de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca u obesidad en un animal de sangre caliente como el hombre.

15. El uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, isquemia cardíaca u obesidad en un animal de sangre caliente como el hombre.

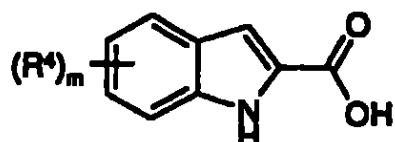
16. El uso de un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in-vivo*, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diabetes tipo

2
X(S)
)

2 en un animal de sangre caliente como el hombre.

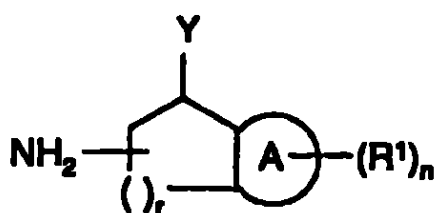
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) como se reivindica en la reivindicación 1, proceso que comprende:

hacer reaccionar un ácido de la fórmula (2):



(2)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (3):



(3)

y después, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);
- ii) retirar grupos protectores cualesquiera;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

PATENT COOPERATION TREATY

152
ACV1
M
✓

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

13 OCT 2003

To:		CODE	DATE	FILED
ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mereside, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG GRANDE BRETAGNE		APPROVED	13 OCT 2003	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
		DATA		
		ENTERED		
		FINAL CHECK		
		Date of mailing (day/month/year) 30/09/2003		
Applicant's or agent's file reference 100663-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/GB 03/00883	International filing date (day/month/year) 04/03/2003	Priority date (day/month/year) 06/03/2002		
Applicant ASTRAZENECA AB				

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/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary 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.

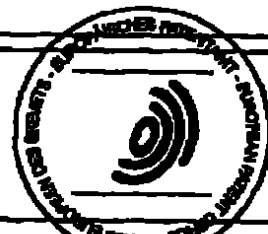
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eptmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHER G
Tel. (+49-89) 2399 2828



153

~~4~~

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100663-1 WO	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/416)
International application No. PCT/GB 03/ 00883	International filing date (day/month/year) 04/03/2003	Priority date (day/month/year) 06/03/2002	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/42			
Applicant ASTRAZENECA AB			

- These annexes consists of a total of _____ sheets.

- 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 09/09/2003	Date of completion of this report 25/09/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eptmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GILLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 03/00683

154

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the International search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.
PC1/03 03/00883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 C07D401/12 C07D403/12 C07D409/12 C07D413/12
A61K31/404 A61K31/40

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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.
A	EP 1 149 580 A (PFIZER PROD INC) 31 October 2001 (2001-10-31) abstract claims examples	1-17



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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2003

Date of mailing of the international search report

02/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6816 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-8540, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stix-Malaun, E

PCT REQUEST

1/5

100663-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.03.2003 02:40:43 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100663-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MX SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.03.2003 02:40:43 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GE GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

158

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.03.2003 02:40:43 PM

100883.1 WO

IX-20	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA
X-1-2	Name of signatory	AGENT
X-1-3	Capacity	ASTRAZENECA

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

100683-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.03.2003 02:40:43 PM

12-23	Name and signature	ASTRAZENECA
-------	--------------------	-------------

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-3	Validation messages Names	Yellow Applicant 1.:City missing
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The abstract appears to be more than 150 words, applicant is reminded that it should be as concise as the disclosure permits (preferably 50 to 150 words if it is in English or when translated into English)
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

A B S T R A C T

CHEMICAL COMPOUNDS

Heterocyclic amides of formula (1)

(A chemical formula should be inserted here - please see paper copy enclosed herewith)

(1)

wherein:

is a single or double bond;

A is phenylene or heteroarylene;

m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1 or 2;

R1 is selected from for example halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy;

r is 1 or 2;

Y is -NR₂R₃ or -OR₃;

R2 and R3 are selected from for example hydrogen, hydroxy, aryl, heterocyclyl and C1-4alkyl (optionally substituted

by 1 or 2 R8 groups);

R4 is selected from for example hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, C1-4alkyl, and C1-4alkanoyl;

R8 is selected from for example hydroxy, -COCOOR₉, -C(O)N(R₉)(R₁₀), -NHC(O)R₉, (R₉)(R₁₀)N- and

-COOR₉;

R9 and R10 are selected from for example hydrogen, hydroxy, C1-4alkyl (optionally substituted by 1 or 2 R13);

R13 is selected from hydroxy, halo, trihalomethyl and C1-4alkoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof; possess glycogen phosphorylase inhibitory activity and

accordingly have value in the treatment of disease states associated with increased glycogen phosphorylase

activity. Processes for the manufacture of said heterocyclic amide derivatives and pharmaceutical compositions

containing them are described.

16
67

161
The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100663/WO	
International application No. PCT/GB03/00883	International filing date (day/month/year) 04 March 2003 (04.03.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 06 March 2002 (06.03.2002)	
Title of invention INDOLAMID DERIVATIVES WHICH POSSESS GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORY ACTIVITY			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +44 1625 230148	
		Facsimile No. +46 8 553 28820	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN GB			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) WHITTAMORE, Paul Robert Owen AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II **APPLICANT(S)**
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
BENNETT, Stuart Norman Lile
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
SIMPSON, Iain
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
---	---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
---	---

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*TINSLEY, Rachel Maria et al
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 514266

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
Rachel Maria TINSLEY et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/GB03/00883		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 100663/WO		Date stamp of the IPEA	
Applicant AstraZeneca AB et al			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EURO 1530.00	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EURO 159.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box.....		EURO 1689.00	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EPO _____	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2810 0023	
		Date: _____	
		Name: Jennifer Bennett	
		Signature: _____	

3
100667-1P CO
ASSIGNMENT
The undersigned,

Paul Robert Owen WHITTAMORE
Stuart Norman Lile BENNETT
Iain SIMPSON

domiciled in
Astrazeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, United
Kingdom

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

INDOLAMID DERIVATIVES WHICH POSSESS GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORY
ACTIVITY

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Sweden

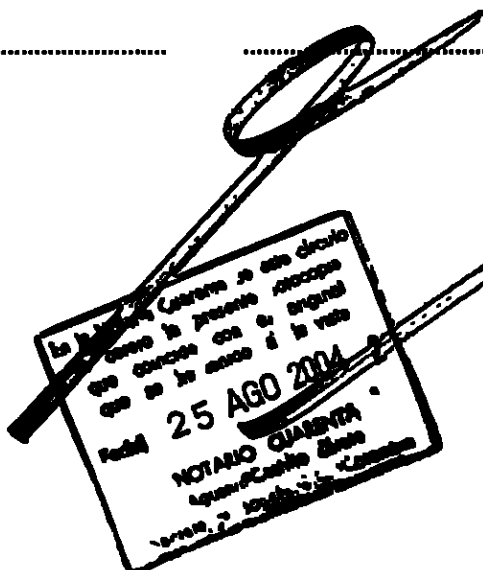
all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


Paul Robert Owen WHITTAMORE


Iain SIMPSON


Stuart Norman Lile BENNETT



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

167
[68]

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

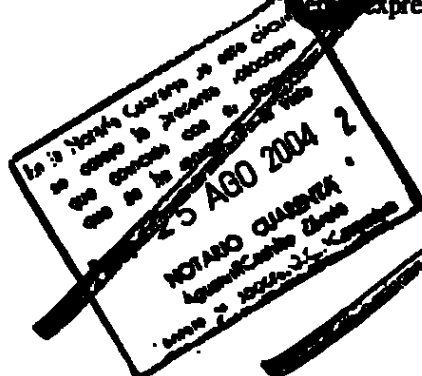
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí.
Notario Público,

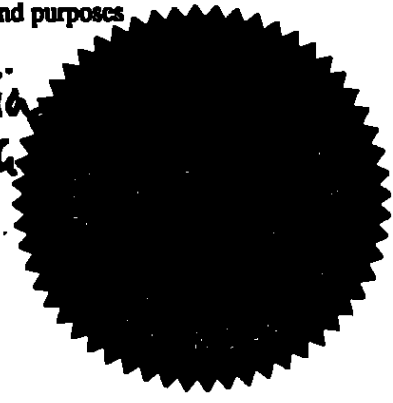
On this 30 day of July
2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Paul Robert Owen Whittamore
Iain Simpson and Stuart
Norman (ile Bennett)

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.



J. H. Whittamore
NOTARY PUBLIC
British Columbia
Canada



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Elkerdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 03 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

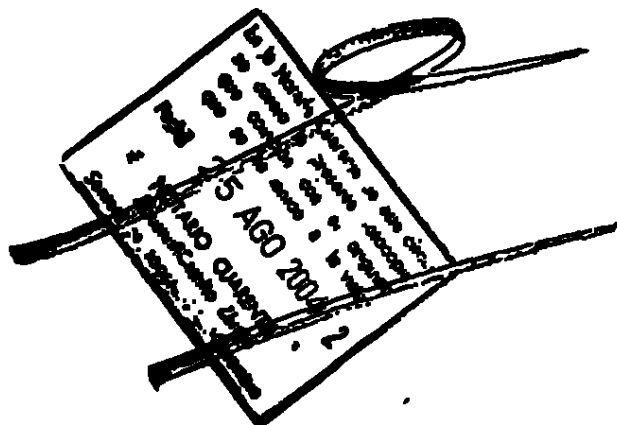
8. Number/sous No **G481177**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: Z. Ahmed



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domicillado(a) en

domiciled in S2-151-Bodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm deal, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domicillado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

hoy de

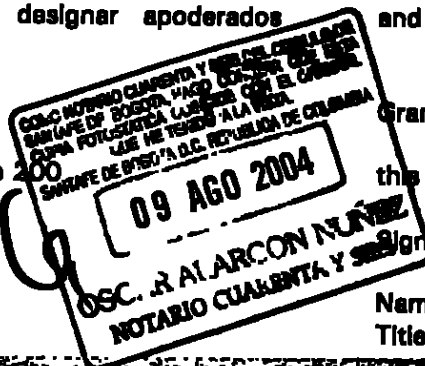
Firma

Nombre
Cargo

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,
England
day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services



120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY
of
ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the purposes therein expressed.

Notary Public

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

172 (69)

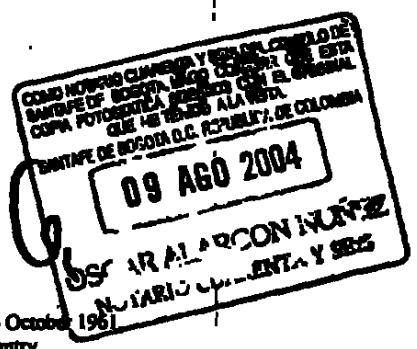
APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
- This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/Londres
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/num No G348987
9. Stamp:
timbre
10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



177 170

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04006999 00000000 Folios: 170
Fecha (AÑO) 2004-09-03 18:22:54
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 ()	()

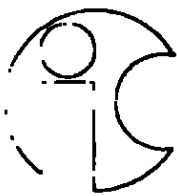
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante 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

Fecha


3 Sept / 04



2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RAMIRO CARTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-86999
	Solicitud Internacional	PCT/GB2003/00883
	Fecha inicio fase nacional	06/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1485
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, **23 SET. 2004**


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202057