



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-107466

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

" Inhibidores de Histona Desacetilasa "

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K ³¹/₄₄

71 SOLICITANTE

Astrazeneca AB

DOMICILIO

sodentalje, suecia

74 APODERADO

Ramiro Castro Duque

22 BOGOTÁ, D C,

PETITORIO

AS: 95.458



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04107466 00000000

Folios: 159

Fecha (MD): 2004-10-26 16:45:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 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. 16-58 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: Elaine Sophie Elizabeth Stokes, Michael James Waring, Keith Hopkinson Gibson Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, 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/GB03/01703</u> Fecha <u>17-04-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/092686 A1</u> Fecha <u>13-11-2003</u>			
Título (54): <u>INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/44</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>GB</u>	<u>27-04-2002</u>	<u>0209715.2</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04-74.817</u> Fecha <u>25-10-2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario: ver reverso de esta página.			

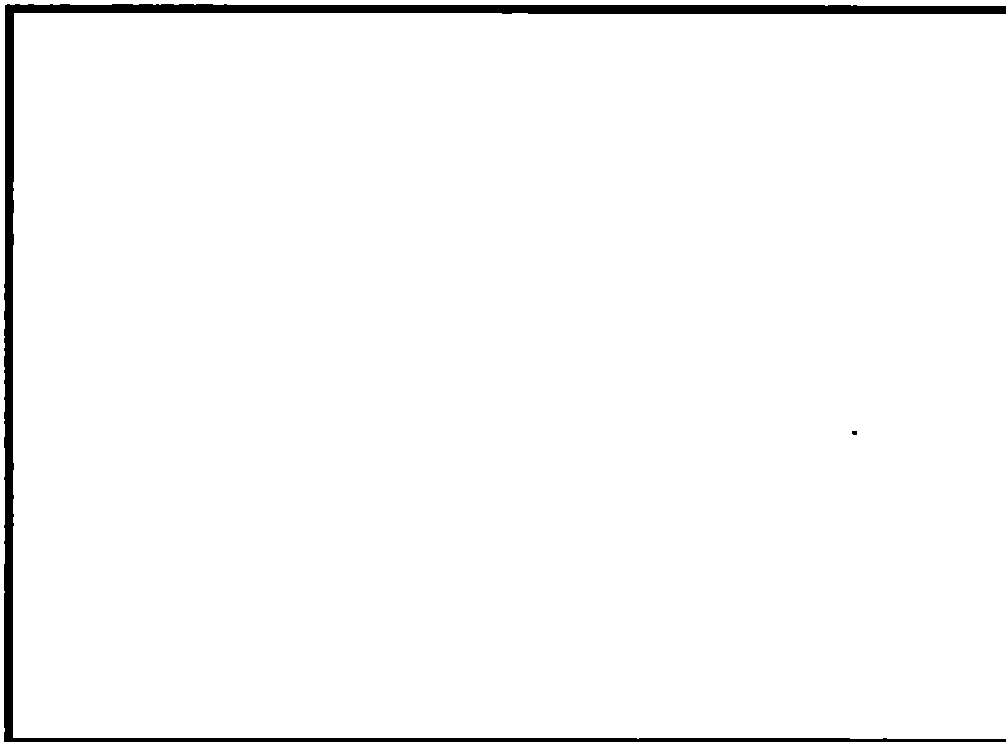
10

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, si 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

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

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

37

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,817
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84187466 00000000 Folios: 199
Fecha (AMD): 2004-10-26 16:45:34
Trámite : 811 PC7-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	21591348	21/09/2004	17,227,600.00

C O N C E P T O

CANT. HISTORICO	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 PEROR

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/GB03/01703 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

TITULO INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) EL'AINE SOPHIE EL'IZABETH STOKES, MICHAEL' JAMES WARING, KEITH HOPKINSON GIBSON

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

4

AS 95456
5

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/092686 A1

(51) International Patent Classification A61K 31/44,
31/495 31/505 A61P 17/06, 19/02, 19/08, 29/00, 35/00,
C07D 239/48, 241/26, 277/56, 401/04

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

(21) International Application Number PCT/GB03/01703

(22) International Filing Date 17 April 2003 (17.04.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data.
0209715.2 27 April 2002 (27.04.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except MG US) AS-
TRAZENECA AB [SE/SE] Sodertalje, S-151 85 (SE).

(71) Applicant (for MG only) ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB] 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only) STOKES, Elaine,
Sophia, Elizabeth [GB/GB] AstraZeneca R & D Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
WARING, Michael, James [GB/GB] AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB). GIBSON Keith, Hopkisson [GB/GB] As-
traZeneca R & D Alderley 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, NI, 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

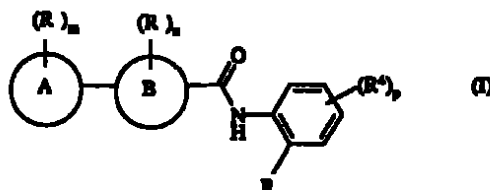
(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE



(57) Abstract: The invention concerns a compound of the formula (I) where: Ring A is heterocyclyl, m is 0-4 and each R¹ is a group such as hydroxy, halo, trifluoromethyl and cyano; Ring B is ring such as thienyl, thiazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridyl, pyridazinyl and pyridyl; R² is halo and n is 0-∞, and each R³ is a group such as hydroxy, halo, trifluoromethyl and cyano; p is 0-4, and R⁴ is amino or hydroxy or pharmaceutically-acceptable salts or *in-vivo*-hydrolysable ester or amide thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by histone deacetylase.

WO 03/092686 A1

INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE.

This invention relates to benzamide derivatives or pharmaceutically acceptable salts or *in vivo* hydrolysable esters or amides thereof. These benzamide derivatives possess histone
 5 deacetylase (HDAC) inhibitory activity and accordingly have value in the treatment of disease states associated with cancer (Marks *et al.* *Nature Reviews*, 1 194-202, (2001)) cystic fibrosis (Li S *et al.* *J Biol. Chem.* 274 7803-7815 (1999)) Huntingtons chorea (Steffan, J S *et al.* *Nature* 413 739-743 (2001)) and sickle cell anaemia (Gabbianelli M. *et al.* *Blood*, 95 3555-3561 (2000)) and accordingly are useful in methods of treatment of a
 - 10 warm-blooded animal such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said benzamide derivatives to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments to inhibit HDAC in a warm-blooded animal, such as man.

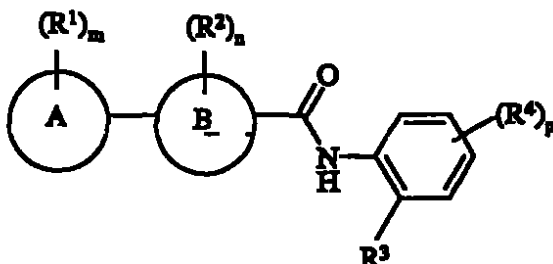
In the eukaryotic cell, DNA is compacted to prevent transcription factor accessibility
 15 When the cell is activated this compact DNA is made available to DNA binding proteins, thereby allowing the induction of gene transcription (Beato, M. *J Med. Chem.* 74 711-724 (1996) Wolffe, A. P. *Nature* 387 16-17 (1997)) Nuclear DNA associates with histones to form a complex known as chromatin. The core histones termed H2A, H2B, H3 and H4 surrounded by 146 base pairs of DNA form the fundamental unit of chromatin, the
 20 nucleosome. The N terminal tails of the core histones contain lysines that are sites for post transcriptional acetylation. Acetylation neutralizes the potential of the side chain to form a positive charge on the lysine side chain, and is thought to impact chromatin structure.

Histone Deacetylases (HDACs) are zinc-containing enzymes which catalyse the removal of acetyl groups from the ϵ -amino terminus of lysine residues clustered near the amino
 25 terminus of nucleosomal histones. HDACs may be divided into two classes, the first (HDAC 1, 2, 3 and 8) represented by yeast Rpd3 like proteins and the second (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 and 10) represented by yeast Hda1 like proteins. The reversible process of acetylation is important in transcriptional regulation and cell-cycle progression. HDAC deregulation has been associated with several cancers and HDAC inhibitors, such as Trichostatin A (a natural
 30 product isolated from *Streptomyces hygroscopicus*) have been shown to exhibit significant anti-tumour effects and inhibition of cell-growth (Meinke, P. T. *Current Medicinal Chemistry* 8 211-235 (2001)) Yoshida *et al.* *Exper. Cell Res.* 177 122-131 (1988) teaches

that Trichostatin A causes arrest of rat fibroblasts at the G1 and G2 phases of the cell cycle, thereby implicating HDAC in cell cycle regulation. Furthermore Trichostatin A has been shown to induce terminal differentiation inhibit cell growth, and prevent the formation of tumours in mice (Finman *et al Nature* 401 188-193 (1999))

To date only a few inhibitors of HDAC are known in the art. There is thus a need to identify additional HDAC inhibitors

Accordingly the present invention provides a compound of the formula (I)



(I)

wherein

Ring A is a heterocyclyl wherein if said heterocyclyl contains an NH moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G

R¹ is a substituent on carbon and is selected from halo nitro cyano hydroxy oxo trifluoromethyl trifluoromethoxy amino, carboxy carbamoyl mercapto, sulphamoyl,

C₁-alkyl C₂-alkenyl C₂-alkynyl C₁-alkoxy C₁-alkanoyl C₁-alkanoyloxy

N-(C₁-alkyl)amino N,N-(C₁-alkyl)₂amino C₁-alkanoylamino N-(C₁-alkyl)carbamoyl

N,N-(C₁-alkyl)₂carbamoyl C₁-alkylS(O)ₐ wherein a is 0 to 2, C₁-alkoxycarbonyl

N-(C₁-alkyl)sulphamoyl N,N-(C₁-alkyl)₂sulphamoyl, aryl aryloxy arylC₁-alkyl

heterocyclic group (heterocyclic group)C₁-alkyl or a group (D-E-) wherein R¹ including

group (D-E-) may be optionally substituted on carbon by one or more V and wherein if said heterocyclic group contains an NH moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J

V is halo, nitro cyano, hydroxy oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy amino carboxy carbamoyl mercapto, sulphamoyl, C₁-alkyl C₂-alkenyl, C₂-alkynyl, C₁-alkoxy

C₁-alkanoyl C₁-alkanoyloxy N-(C₁-alkyl)amino N,N-(C₁-alkyl)₂amino

C₁-alkanoylamino N-(C₁-alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁-alkyl)₂carbamoyl C₁-alkylS(O)ₐ

wherein a is 0 to 2 C₁-alkoxycarbonyl N-(C₁-alkyl)sulphamoyl N,N-(C₁-alkyl)₂sulphamoyl

3

or a group (D E) wherein V including group (D E) may be optionally substituted on carbon by one or more W

W and Z are independently selected from halo nitro cyano hydroxy oxo trifluoromethyl trifluoromethoxy amino carboxy carbamoyl, mercapto sulphamoyl, C₁₋₆alkyl C₂₋₆alkenyl C₂₋₆alkynyl C₁₋₆alkoxy C₁₋₆alkanoyl C₁₋₆alkanoyloxy N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino C₁₋₆alkanoylamino N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl

G J and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl G₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl C₁₋₆alkoxycarbonyl carbamoyl N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyloxycarbonyl benzoyl and phenylsulphonyl, aryl arylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl wherein G J and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q and wherein if said heterocyclic group contains an NH moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl

Q is halo nitro cyano, hydroxy oxo trifluoromethyl, trifluoromethoxy amino carboxy carbamoyl, mercapto, sulphamoyl C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy N-(C₁₋₆alkyl)amino N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, aryl aryloxy arylC₁₋₆alkyl arylC₁₋₆alkoxy heterocyclic group (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl (heterocyclic group)G₁₋₆alkoxy or a group (D²-E²) wherein Q including group (D E) may be optionally substituted on carbon by one or more Z

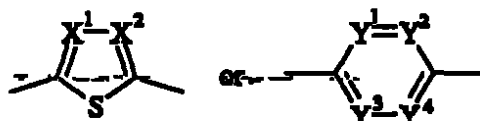
D D and D' are independently selected from C₁₋₆alkyl C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl aryl, arylC₁₋₆alkyl heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl wherein D D and D' may be optionally substituted on carbon by one or more F' and wherein if said heterocyclic group contains an -NH moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K,

E, E and E' are independently selected from N(R^a)- -O- -C(O)- -OC(O)- -C(O)- -N(R^a)C(O)- N(R^a)C(O)N(R^b)- N(R^a)C(O)O- -OC(O)N(R^a)- -C(O)N(R^a)- -S(O)_r- -SO₂N(R^a)- N(R^a)SO₂- wherein R and R^b are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2,

F and F' are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphonamoyl and N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphonamoyl

m is 0, 1, 2, 3 or 4, wherein the values of R¹ may be the same or different

Ring B is a ring selected from



10 wherein,

X¹ and X² are selected from CH or N and

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from CH or N provided that at least one of Y¹, Y², Y³ and Y⁴ is N

R² is halo

15 n is 0, 1 or 2, wherein the values of R³ may be the same or different

R³ is amino or hydroxy

R⁴ is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkanoyl, C₁₋₃alkanoyloxy, N-(C₁₋₃alkyl)amino, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂amino, C₁₋₃alkanoylamino, N-(C₁₋₃alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₃alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₃alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₃alkyl)sulphonamoyl, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂sulphonamoyl and

p is 0, 1 or 2 wherein the values of R⁴ may be the same or different

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

25 In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups. For example, "C₁₋₆alkyl" and "C₁₋₆alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, pentyl, hexyl, heptyl and *i*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight-chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

5

Where optional substituents are chosen from "one or more" 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.

A "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic
 5 ring containing 3-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). Preferably a "heterocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen which may unless
 10 otherwise specified, be carbon or nitrogen linked wherein a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form S-oxide(s). Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are thiazolidinyl, pyrrolidinyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, morpholinoyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thienyl, pyrrolyl,
 15 pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, thieno[3.2.d]pyrimidinyl, 1,3,5-triazinyl, purinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolonyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indazolyl, quinoxalonyl, cannolonyl, phthalazinyl, quinoxalonyl, naphthyridinyl, benzotriazolyl, pyrrolothienyl, imidazothienyl, isoxazolyl, imidazolyl,
 20 thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranyl, indolyl, pyrimidinyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, quinolyl, quinoxalonyl, and 1-isoquinolonyl.

A "heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or
 bicyclic ring containing 3-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen, which may unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked,
 25 wherein a CH₂ group can optionally be replaced by a C(O) and wherein a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxide(s). Preferably a "heterocyclic group" is a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen or a 9 or 10 membered bicyclic ring which may unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a CH₂
 30 group can optionally be replaced by a C(O) and wherein a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form S-oxide(s). Examples and suitable values of the term "heterocyclic group" are pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2,4-dioxoimidazolidinyl, 2-oxo-1,3,4-triazolonyl, oxazolidinyl, 2-oxazolidonyl, 5,6-dihydro-uracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-

- 6 -

oxadiazolyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, morpholinyl, 2-oxotetrahydrofuranlyl, tetrahydrofuranlyl, furanyl, tetrahydropyranlyl, piperidinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, 1,1-dioxothiomorpholinyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thieno[3,2d]pyrimidinyl, 1,3,5-triazinyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroisoquinolinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothiophenyl, benzofuranlyl, indazolyl, quinazoliny, cinnolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranlyl, indolyl, phthalamido, isoindolyl, pyrimidinyl, thiazolyl, pyrazolyl, 3-pyrrolinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyridonyl, quinolonyl, pyrimidonyl and 1-isoquinolinyl.

An "aryl" group is, for example, phenyl, indenyl, indanyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl or fluorenyl, preferably phenyl.

An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl", "C₁₋₆alkoxycarbonyl" and C₁₋₆alkoxycarbonyl include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of C₂₋₆alkynyl are ethynyl and 2-propynyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include methoxy, ethoxy, propoxy and *t*-butoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" and C₁₋₆alkanoylamino include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a" wherein a is 0 to 2" include C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkylS(O)_a, methylthio, ethylthio, methylsulphiny, ethylsulphiny, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl", "C₁₋₆alkanoyl" and C₁₋₆alkanoyl include C₁₋₆alkanoyl, propionyl and acetyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)amino" and *N*-(C₁₋₆alkyl)amino include methylamino, ethylamino, propylamino and butylamino. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino" and *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino, di-(*N*-butyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₆alkenyl" and "C₂₋₆alkenyl" are C₂₋₆alkenyl and include vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" and "N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" and "N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and

- 7 -

methylethylaminocarbonyl. Examples of "(heterocyclic group)C₁₋₆alkyl" include piperidin-1-ylmethyl, piperidin-1-ylethyl, piperidin-1-ylpropyl, pyridylmethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethyl and 2-pyrimidin-2-ylethyl. Examples of "(heterocyclic group)C₁₋₆alkoxy" include (heterocyclic group)methoxy, (heterocyclic group)ethoxy and (heterocyclic group)propoxy. Examples of "arylC₁₋₆alkyl" include benzyl, 2-phenylethyl, 2-phenylpropyl and 3-phenylpropyl. Examples of "aryloxy" include phenoxy and naphthoxy. Examples of "C₃₋₆cycloalkyl" include cyclopropyl and cyclohexyl. Examples of "C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl" include cyclopropylmethyl and 2-cyclohexylpropyl. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" include methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino.

10. Within this specification composite terms are used to describe groups comprising more than one functionality such as arylC₁₋₆alkyl. Such terms are to be interpreted as is understood by a person skilled in the art. For example arylC₁₋₆alkyl comprises C₁₋₆alkyl substituted by aryl and such a group includes benzyl, 2-phenylethyl, 2-phenylpropyl and 3-phenylpropyl.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example acetic, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine; dimethylamine; trimethylamine; piperidine; morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds of the formula (I) may be administered in the form of an *in vivo* hydrolysable ester or *in vivo* hydrolysable amide of a compound of the formula (I).

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed 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, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and

- 8 -

C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate 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. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(*N,N*-dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), *N,N*-dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

A suitable value for an *in vivo* hydrolysable amide of a compound of the formula (I) containing a carboxy group is, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N,N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N,N*-dimethyl, *N*-ethyl-*N*-methyl or *N,N*-diethyl amide.

Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (*E*- and *Z*- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess HDAC inhibitory activity.

The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess HDAC inhibitory activity.

Further values of Ring A, Ring B, R¹, R², R³, R⁴, m, n and p are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G.

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, quinolin-8-yl, pyrimidin-6-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-4-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperazin-4-yl, pyridazin-5-yl, pyrazin-6-yl, thiazol-2-yl, thien-2-yl, thieno[3,2d]pyrimidinyl, thieno[3,2b]pyrimidinyl, thieno[3,2b]pyridinyl, purin-6-yl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridin-4-yl

- 9 -

or triazin-6-yl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G.

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperazin-4-yl, thiazol-2-yl, thien-2-yl, furan-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, triazol-1-yl or 1',2',3',6'-tetrahydropyridin-4-yl wherein if Ring A contains

an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G.

Ring A is a pyridyl, pyrimidyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, thienyl, pyrazinyl, thiazolyl, 1,2,4-triazolyl or furanyl.

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or 1,2,4-triazolyl.

Ring B is thienyl, thiadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl.

Ring B is thienyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl.

Ring B is thienyl or pyridyl.

Ring B is thienyl or pyridyl wherein both the thienyl and the pyridyl are attached to Ring A in the 2-position of the thienyl or pyridyl ring and to the amide group of formula (I) in the 5-position of the thienyl or pyridyl ring.

R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} alkanoyloxy, N -(C_{1-3} alkyl)amino, N,N -(C_{1-3} alkyl)₂amino, C_{1-3} alkanoylamino, N -(C_{1-3} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-3} alkyl)₂carbamoyl.

R^1 is halo, amino, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy.

R^1 is halo, amino, methyl or methoxy.

R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphonamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphonamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V; and wherein, if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J;

V is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphonamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino,

- 10 -

C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

- 5 W and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl or N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

- 10 G, J and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein G, J and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl;

- Q is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkoxy, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl, (heterocyclic group) C_{1-6} alkoxy, or a group (D''-E''); wherein Q, including group (D''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

- 25 D, D' and D'' are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^b)-, -C(O)N(R^b)-, -S(O)-,

- 11 -

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2-$; wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2; and

F and F' are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$ amino, $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ carbamoyl, $\text{C}_{1-6}\text{alkylS}(\text{O})_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$ sulphamoyl and $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ sulphamoyl.

R^1 is a substituent on carbon and is selected from cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V;

V is cyano, hydroxy or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

W and Z are independently selected from cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

G and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein G and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q;

Q is cyano, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$ carbamoyl, $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (D''-E''); wherein Q, including group (D''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D'' are independently selected from aryl, aryl C_{1-6} alkyl or heterocyclic group; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -O-, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{S}(\text{O})_r-$; wherein R^a is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2; and

F and F' are independently selected from nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$ amino, $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino or C_{1-6} alkoxycarbonyl.

m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R^1 may be the same or different.

n is 0, 1, or 2; wherein the values of R^1 may be the same or different.

- 12 -

m is 0 or 1.

m is 0.

m is 1.

R² is halo.

5 R² is fluoro or chloro.

R² is fluoro.

n is 0, 1 or 2, wherein the values of R² may be the same or different.

n is 0 or 1.

n is 0.

10 n is 1.

R³ is amino or hydroxy.

R³ is amino.

R³ is hydroxy.

15 R⁴ is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy or carbamoyl.

R⁴ is halo, cyano, trifluoromethyl or trifluoromethoxy.

R⁴ is halo.

p is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different.

p is 0 or 1.

20 p is 0.

p is 1.

Therefore in an additional aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

25 Ring A is a pyridyl, indolyl, pyrimidyl, morpholinyl, piperidiny, piperaziny, pyridaziny, thienyl, pyraziny, thiazolyl, oxazolyl, 1,2,4-triazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, or furanyl;

Ring B is thienyl, thiadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyraziny, pyridaziny or pyridyl;

R¹ is halo, amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₃alkanoyloxy, N-(C₁₋₃alkyl)amino,

N,N-(C₁₋₃alkyl)₂amino, C₁₋₃alkanoylamino, N-(C₁₋₃alkyl)carbamoyl,

30 N,N-(C₁₋₃alkyl)₂carbamoyl;

m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R¹ may be the same or different;

R² is fluoro or chloro;

n is 0, 1 or 2, wherein the values of R² may be the same or different;

- 13 -

R^3 is amino or hydroxy;

R^4 is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy or carbamoyl; and

p is 0, 1 or 2, wherein the values of R^4 may be the same or different;

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

Therefore in an additional aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or 1,2,4-triazolyl;

Ring B is thienyl or pyridyl;

10 R^1 is halo, amino, methyl or methoxy;

m is 0, 1, or 2; wherein the values of R^1 may be the same or different;

R^2 is fluoro;

n is 0 or 1;

R^3 is amino;

15 R^4 is halo; and

p is 0, 1 or 2, wherein the values of R^4 may be the same or different;

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

Therefore in an additional aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

20 Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

25 Ring B is thienyl, thiadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl;

R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) _{a} wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V; and wherein, if said

- 14 -

heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J;

V is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy,

5 C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino,

C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a

wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl

or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

10 W and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo,

trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl,

C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy,

N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,

15 N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

G, J and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl,

C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl, aryl,

arylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein G, J and K may be optionally

20 substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -

NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or

C₁₋₆alkyl;

Q is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino,

carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy,

25 C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino,

C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a

wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl,

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, aryl, aryloxy, arylC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, heterocyclic group,

(heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, (heterocyclic group)C₁₋₆alkoxy, or a group (D''-E''); wherein Q,

30 including group (D''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D'' are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl,

C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic

group)C₁₋₆alkyl; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or

- 15 -

more F^r; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-,
 5 -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

F and F^r are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkamoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino,

10 N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R¹ may be the same or different;

R² is fluoro or chloro;

15 n is 0, 1 or 2, wherein the values of R² may be the same or different;

R³ is amino or hydroxy;

R⁴ is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy or carbamoyl; and

p is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different;

20 or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolyzable ester or amide thereof.

Therefore in an additional aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperazin-4-yl, thiazol-2-yl, thien-2-yl, furan-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, triazol-1-yl or 1',2',3',6'-tetrahydropyridin-4-yl wherein if Ring A contains
 25 an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

Ring B is thienyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl;

R¹ is a substituent on carbon and is selected from cyano, hydroxy, C₁₋₆alkyl or a group (D-E-); wherein R¹, including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one
 30 or more V;

V is cyano, hydroxy or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

W and Z are independently selected from cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

- 16 -

G and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, arylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein G and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q;

Q is cyano, hydroxy, oxo, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (D"-E"-); wherein Q, including group (D"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D" are independently selected from aryl, arylC₁₋₆alkyl or heterocyclic group; wherein D, D' and D" may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and
 10- wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E" are independently selected from -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-; wherein R^a is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

15 F and F' are independently selected from nitro, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino or C₁₋₆alkoxycarbonyl;

m is 0, 1, or 2; wherein the values of R¹ may be the same or different;

R² is fluoro;

20 n is 0 or 1;

R³ is amino;

R⁴ is halo; and

p is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different;

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

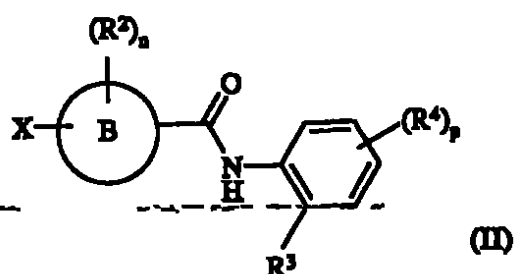
25 In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

In another aspect of the invention there is provided compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (wherein Ring A, Ring B, R¹, R², R³, R⁴, m, n and p
 30 are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)).

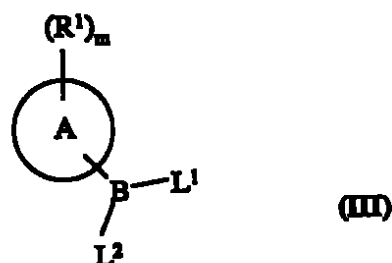
In a further aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the Examples or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof which process (wherein Ring A Ring B R^1 R^2 R^3 R^4 m , n and p are unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of

- 5 (a) The reaction of a compound of the formula (II)

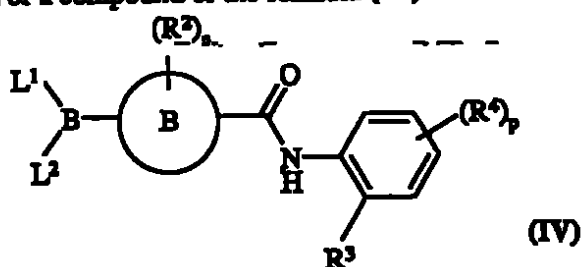


wherein X is a reactive group with a compound of the formula (III)

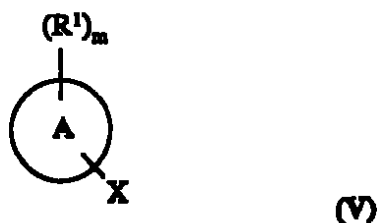


- 10 wherein L^1 and L^2 are ligands

- (b) The reaction of a compound of the formula (IV)

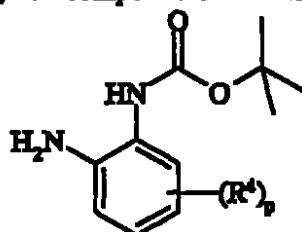


- 15 wherein L^1 and L^2 are ligands, with a compound of the formula (V)



wherein X is a reactive group or

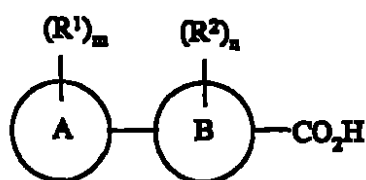
(c) The reaction, in the presence of 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5 triazinyl 2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, of a compound of the formula (VI)



(VI)

5

with a compound of the formula (VII).



(VII)

10 and thereafter if necessary

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I) and/or
- ii) removing any protecting groups

Processes (a) (b) or (c) may be carried out in the presence of a base. A suitable base for process (a) (b) or (c) is for example, an organic amine base such as for example,
 15 pyridine, 2,6-lutidine, cerium(III) chloride, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or a metal alkoxide such as sodium ethoxide

20 A suitable reactive group X is for example, a halogeno, alkoxy aryloxy or sulphonyloxy group for example a chloro bromo methoxy phenoxy methanesulphonyloxy trifluoromethanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group The reactions are conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alkanol or ester such as methanol, ethanol isopropanol or ethyl acetate a halogenated solvent
 25 such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran 1,2-dimethoxyethane or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene or a

- 19 -

dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reactions are conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, preferably in the range 40 to 80°C;

A suitable value for the ligands L^1 and L^2 which are present on the boron atom include, for example, a hydroxy, C_{1-4} alkoxy or C_{1-4} alkyl ligand, for example a hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl or butyl ligand. Alternatively the ligands L^1 and L^2 may be linked such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a ring. For example, L^1 and L^2 together may define an oxy-(C_{2-4})alkylene-oxy group, for example an oxyethyleneoxy or oxytrimethyleneoxy group such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a cyclic boronic acid ester group;

Processes (a) or (b) may be carried out in the presence of a catalyst. A suitable catalyst for process (a) or (b) includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II), nickel(0) or nickel(II) catalyst, for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tetrakis(triphenylphosphine)nickel(0), nickel(II) chloride, nickel(II) bromide or bis(triphenylphosphine)nickel(II) chloride. In addition a free radical initiator may conveniently be added, for example an azo compound such as azo(bisisobutyronitrile);

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention 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 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 halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic

- 20 -

hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl 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 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.

10. 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

15 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.

25 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

30 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.

- 21 -

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.

Biological Assays

10 The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as HDAC inhibitors, as inhibitors *in vitro* of pooled histone deacetylases from nuclear extracts prepared from the human cervical cancer cell line HeLa, as inhibitors *in vitro* of recombinant human HDAC1 produced in Hi5 insect cells, and as inducers *in vitro* of Histone H3 acetylation in whole cells

15 (a) In Vitro Enzyme Assay of Pooled Histone Deacetylases

HDAC inhibitors were screened against pooled histone deacetylases from nuclear extracts prepared from the human cervical cancer cell line HeLa.

The deacetylase assays were carried out in a 40 μ l reaction. 2.5 μ g of nuclear extract diluted in 15 μ l of reaction buffer (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) was mixed with either buffer alone (5 μ l) or buffer containing compound (5 μ l) for 30 minutes at ambient temperature. 25 μ M fluor-de-lys substrate (Biomol) diluted in 20 μ l of buffer was then added to the reaction and incubated for one hour at ambient temperature. The reaction was stopped by addition of an equal volume (40 μ l) fluor de lys developer (Biomol) containing Trichostatin A at 2 μ M. The reaction was allowed to develop for 30 minutes at ambient temperature and then fluorescence measured at an excitation wavelength of 360 nm and an emission wavelength of 465 nm. IC₅₀ values for HDAC enzyme inhibitors were determined by performing dose response curves with individual compounds and determining the concentration of inhibitor producing fifty percent decrease in the maximal signal (no inhibitor control).

30 (b) In Vitro Enzyme Assay of recombinant HDAC1

HDAC inhibitors were screened against recombinant human HDAC1 produced in Hi5 insect cells. The enzyme was cloned with a FLAG tag at the C-terminal of the gene and affinity purified using Anti-FLAG M2 agarose from SIGMA (A2220).

- 22 -

The deacetylase assays were carried out in a 50 μ l reaction. 75ng of enzyme diluted in 15 μ l of reaction buffer (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$) was mixed with either buffer alone (5 μ l) or buffer containing compound (10 μ l) for 30 minutes at ambient temperature. 50 μ M fluor-de-lys substrate (Biomol) diluted in 25 μ l of buffer was then added to the reaction and incubated for one hour at ambient temperature. The reaction was stopped by addition of an equal volume (50 μ l) fluor de lys developer (Biomol) containing Trichostatin A at 2 μ M. The reaction was allowed to develop for 30 minutes at ambient temperature and then fluorescence measured at an excitation wavelength of 360 nm and an emission wavelength of 465 nm. IC_{50} values for HDAC enzyme inhibitors were determined by performing dose response curves with individual compounds and determining the concentration of inhibitor producing fifty percent decrease in the maximal signal (no inhibitor control).

(c) In Vitro Enzyme Assay of Histone Deacetylase activity in whole cells

Histone H3 acetylation in whole cells using immunohistochemistry and analysis using the Cellomics arrayscan. A549 cells were seeded in 96 well plates at 1×10^4 cells/well, and allowed to adhere overnight. They were treated with inhibitors for 24 hours and then fixed in 1.8% formaldehyde in tris buffered saline (TBS) for one hour. Cells were permeabilized with ice-cold methanol for 5 minutes, rinsed in TBS and then blocked in TBS 3% low-fat dried milk for 90 minutes. Cells were then incubated with polyclonal antibodies specific for the acetylated histone H3 (Upstate #06-599) diluted 1 in 500 in TBS 3% milk for one hour. Cells were rinsed three times in TBS and then incubated with fluorescein conjugated secondary antibodies (Molecular Probes #A11008) & Hoechst 333542 (1 μ g/ μ l) (Molecular Probes #H3570) in TBS 1% Bovine serum albumin (Sigma #B6917) for one hour. Unbound antibody was removed by three rinses with TBS and after the final rinse 100 μ l of TBS was added to the cells and the plates sealed and analysed using the Cellomics arrayscan.

EC_{50} values for HDAC inhibitors were determined by performing dose response curves with individual compounds and then determining the concentration of inhibitor producing fifty percent of the maximal signal (reference compound control - Trichostatin A (Sigma)).

Although the pharmacological properties of the compounds of the formula (I) vary with structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the formula (I), may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a), (b) and (c):-

- 23 -

Test (a):- IC_{50} in the range, for example, $< 50.0 \mu M$;

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, $< 2.5 \mu M$;

Test (c):- EC_{50} in the range, for example, $< 9.0 \mu M$;

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

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a
tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular,
10 intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical
administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using
conventional excipients.

The compound of formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal
15 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
20 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.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of
the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide
thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body
25 by therapy.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a
pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, are effective
cell cycle inhibitors (anti-cell proliferation agents), which property is believed to arise from
their HDAC inhibitory properties. We also believe that the compounds of the present
30 invention may be involved in the inhibition of angiogenesis, activation of apoptosis and
differentiation. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful
in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by HDAC

17
X

- 24 -

enzymes, i.e. the compounds may be used to produce a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of HDAC enzymes, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect
5 mediated alone or in part by the inhibition of HDACs.

According to one aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

10 Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide
15 thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing a HDAC 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
20 compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production
25 of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal
30 an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore.

- 25 -

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating cancer 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 the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.

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

In a further aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, in the manufacture of a medicament for use in lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, lymphoma and leukaemia.

In a further aspect of the present invention there is provided a method of treating lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, lymphoma or leukaemia, 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 the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore.

Cancers that are amenable to treatment with the present invention include oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic and cervical cancer, Ewing's tumour, neuroblastoma, Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer (including non small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC)), gastric cancer, head and neck cancer, brain cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia.

It is further expected that a compound of the present invention will possess activity against other cell-proliferation diseases in a wide range of other disease states including leukaemias, fibroproliferative and differentiative disorders, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, atherosclerosis, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute and chronic inflammation, bone diseases and

17

- 26 -

ocular diseases with retinal vessel proliferation.

There is further provided is a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, for use in a method of treating inflammatory diseases, autoimmune diseases and allergic/atopic diseases.

In particular a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, is provided for use in a method of treating inflammation of the joint (especially rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout), inflammation of the gastro-intestinal tract (especially inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and gastritis), inflammation of the skin (especially psoriasis, eczema, dermatitis), multiple sclerosis, atherosclerosis, spondyloarthropathies (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, arthritis connected to ulcerative colitis), AIDS-related neuropathies, systemic lupus erythematosus, asthma, chronic obstructive lung diseases, bronchitis, pleuritis, adult respiratory distress syndrome, sepsis, and acute and chronic hepatitis (either viral, bacterial or toxic).

Further provided is a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, for use as a medicament in the treatment of inflammatory diseases, autoimmune diseases and allergic/atopic diseases in a warm-blooded animal such as man.

In particular a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, is provided for use as a medicament in the treatment of inflammation of the joint (especially rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout), inflammation of the gastro-intestinal tract (especially inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and gastritis), inflammation of the skin (especially psoriasis, eczema, dermatitis), multiple sclerosis, atherosclerosis, spondyloarthropathies (ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, arthritis connected to ulcerative colitis), AIDS-related neuropathies, systemic lupus erythematosus, asthma, chronic obstructive lung diseases, bronchitis, pleuritis, adult respiratory distress syndrome, sepsis, and acute and chronic hepatitis (either viral, bacterial or toxic).

Further provided is the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, as defined hereinbefore, in the

- 27 -

manufacture of a medicament for use in the treatment of inflammatory diseases, autoimmune diseases and allergic/atopic diseases in a warm-blooded animal such as man.

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.

The HDAC inhibitory activity defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the 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. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint treatment in addition to the cell cycle inhibitory treatment defined hereinbefore may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:

- (i) other cell cycle inhibitory agents that work by the same or different mechanisms from those defined hereinbefore, for example cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors, in particular CDK2 inhibitors;
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, leuprolide), inhibitors of testosterone 5 α -dihydroreductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example vascular endothelial growth factor, epithelial growth factor, platelet derived growth factor and hepatocyte growth factor such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors);
- (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside);

61

- 28 -

antitumour antibiotics (for example anthracyclines like doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepe); antimetabolic agents (for example vinca alkaloids like vincristine and taxoids like taxol, taxotere); topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan);

- (iv) antiangiogenic agents that work by different mechanisms from those defined hereinbefore (for example receptor tyrosine kinases like Tie-2, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function, angiostatin, razoxin, thalidomide), and including vascular targeting agents; and
- (v) differentiation agents (for example retinoic acid and vitamin D).

According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of the formula (I) as defined hereinbefore and an additional anti-tumour substance as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

- 15 In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts or *in vivo* hydrolysable esters or amides thereof, 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
- 20 therapeutic agents.

The invention will now be illustrated in the following Examples in which, generally:

- (i) operations were carried out at ambient temperature, i.e. in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon unless otherwise stated;
- (ii) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work-up
- 25 procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck, Darmstadt, Germany or high pressure liquid chromatography (HPLC) was performed on C18 reverse
- 30 phase silica, for example on a Dynamax C-18 60Å preparative reversed-phase column;
- (iv) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable;

- 29 -

(v) in general, the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were obtained using a Platform spectrometer and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; NMR chemical shift values were measured on the delta scale [proton magnetic resonance spectra were determined using a Jeol JNM EX 400 spectrometer operating at a field strength of 400 MHz, Varian Gemini 2000 spectrometer operating at a field strength of 300MHz or a Bruker AM300 spectrometer operating at a field strength of 300MHz]; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad;

(vi) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatographic, HPLC, infra-red (IR) and/or NMR analysis;

(vii) melting points are uncorrected and were determined using a Mettler SP62 automatic melting point apparatus or an oil-bath apparatus; melting points for the end-products of the formula (I) were determined after crystallisation from a conventional organic solvent such as ethanol, methanol, acetone, ether or hexane, alone or in admixture;

(viii) the following abbreviations have been used:-

DMF *N,N*-dimethylformamide

DMSO dimethylsulphoxide

THF tetrahydrofuran

20

Example 1

~~N2-(2-Amino-phenyl)-5-(pyridin-3-yl)thiophene-2-carboxamide~~
 N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyridin-3-yl)thiophene-2-carboxamide (Method 1; 70 mg, 0.177 mmol), 1,4-dioxane (0.67 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in dioxane (0.67 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound dihydrochloride (40 mg, 62%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 7.36 (m, 2H); 7.49 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 296.

30

Example 2**N2-(2-Aminophenyl)-5-(pyridin-4-yl)thiophene-2-carboxamide**

N2-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-5-(pyridin-4-yl)thiophene-2-carboxamide (Method 2; 118 mg, 0.298 mmol), 1,4-dioxane (1.1 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in dioxane
5 (1.1 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound dihydrochloride (82mg, 75%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 10.92 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 296.

Example 3**N3-(2-Aminophenyl)-6-(pyridin-4-yl)nicotinamide**

N3-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-(pyridin-4-yl)nicotinamide (Method 4; 65 mg, 0.17 mmol), 1,4-dioxane (0.63 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in dioxane (0.63 ml)
15 were stirred at ambient temperature for 1 hour. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with iso-hexane. The resulting solid was dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (2M, 10 ml) and the solution was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated to afford the title compound (25 mg, 51%). NMR Spectrum: (CDCl₃) 3.92 (br s, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.13
20 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.78 (d, 2H), 9.24 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 291.

Example 4**N3-(2-Aminophenyl)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinamide**

25 A solution of 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 104 mg, 0.5 mmol) in DMF (1.6 ml) was added to 6-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)nicotinic acid, (CAS 281232-20-0) (95 mg, 0.5 mmol) followed by 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7, 138 mg, 0.5 mmol) and the reaction mixture stirred at ambient temperature for 48 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the resultant residue
30 partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, then washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The organic extracts were concentrated by half and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (1 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for a further 64 hours. The product was purified by

- 31 -

preparative HPLC, eluting with an increasing gradient of acetonitrile in water (containing 0.1% (v/v) trifluoroacetic acid) to afford the title compound as its trifluoroacetate (38 mg, 24%); NMR Spectrum (DMSO- d_6) 6.71 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 281.

Example 5

N2-(2-Aminophenyl)-5-(pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide

N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide (Method 8,

10 186 mg, 0.47 mmol) was deprotected as Example 1 to afford the title compound (150 mg, 96%); NMR Spectrum (DMSO- d_6): 7.39 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.77 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 296.

Example 6

N-(2-Aminophenyl)-3,3'-bipyridine-6-carboxamide

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-3,3'-bipyridine-6-carboxamide (Method 9; 40 mg, 0.10 mmol), 1,4-dioxane (1 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (1 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound

20 trihydrochloride (16 mg, 40%); NMR Spectrum (DMSO- d_6): 7.36 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.75 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 291.

Example 7

N-(2-Aminophenyl)-2,3'-bipyridine-5-carboxamide

25 N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-2,3'-bipyridine-5-carboxamide (Method 10; 145 mg, 0.37 mmol), 1,4-dioxane (3 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (3 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. The solid was then dissolved in water and basified to pH 10 using 28% aqueous ammonium hydroxide. The resulting precipitate was filtered,

30 washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound (33 mg, 31%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6): 5.00 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.85 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 291.

Example 8**N-(2-Aminophenyl)-6-(3-furyl)nicotinamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-(3-furyl)nicotinamide (Method 12; 200 mg, 0.5

- 5 mmol), 1,4-dioxane (4 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (4 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. The solid was then dissolved in water and basified to pH 10 using 28% aqueous ammonium hydroxide. The resulting precipitate was filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to give the title compound (87 mg, 62%); NMR
- 10 Spectrum: (DMSO- d_6): 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 280.

Example 9**N-(2-Aminophenyl)-6-(morpholin-4-yl)nicotinamide**

- To a solution of 6-(4-morpholino)nicotinic acid (250 mg, 1.2 mmol) and 1-(N-t-butyloxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 250 mg, 1.2 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml) was added N-methylmorpholine (0.15 ml, 1.4 mmol) and 2,4-dimethoxy-6-chlorotriazine (246 mg, 1.4 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient
- 20 temperature for 70 hours. The mixture was poured into water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-5%). The product obtained was dissolved in 1,4-dioxane (2.5 ml) and the solution was treated with a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2.4
- 25 ml) and the mixture stirred for 2 hours. The solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and redissolved in 2M sodium hydroxide solution. The solution was extracted three times with ethyl acetate and the combined organics were dried over magnesium sulfate and evaporated to afford the crude product. This was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give the title compound (118 mg, 33%);
- 30 NMR Spectrum: (DMSO- d_6): 3.59 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 299.

- 33 -

Example 10**N-(2-Aminophenyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-2,4'-bipyridine-5-carboxamide**

t-Butyl 5-[[[2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl]amino]carbonyl]-3',6'-dihydro-2,4'-bipyridine-1'(2'H)-carboxylate (Method 13; 1.98 g, 4 mmol), 1,4-dioxane (40 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (40 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound as its trihydrochloride (1.30 g, 81%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.85 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 10.80 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 295.

Example 11**N-(2-Aminophenyl)-1'-benzyl-1',2',3',6'-tetrahydro-2,4'-bipyridine-5-carboxamide**

To a suspension of N-(2-aminophenyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-2,4'-bipyridine-5-carboxamide trihydrochloride salt (Example 10; 100 mg, 0.25 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml), triethylamine (0.34 ml, 2.5 mmol) was added and the solution stirred at room temperature for 10 minutes. Benzyl bromide (0.03 ml, 0.25 mmol) and potassium iodide (83 mg, 0.5 mmol) were added and the resulting solution was stirred at 50°C for 18 hours. The cooled solution was purified using an SCX-2 column, eluting with a 2M solution of ammonia in methanol.

The resultant residue was further purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give the title compound (21 mg, 22%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.60 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 385.

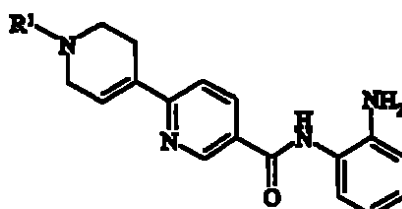
Example 12

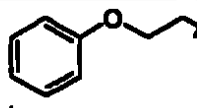
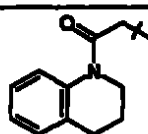
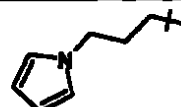
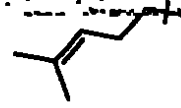
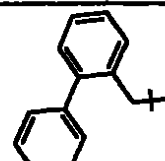
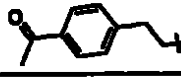
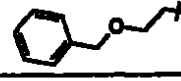
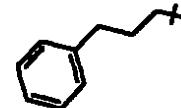
Using a method analogous to that described in Example 11, N-(2-Aminophenyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-2,4'-bipyridine-5-carboxamide trihydrochloride salt (Example 10) was reacted with the appropriate starting material to give the compounds described in Table 1:



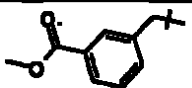
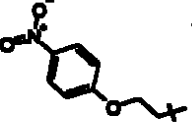
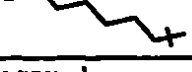
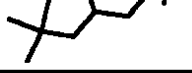
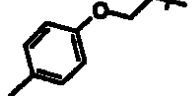
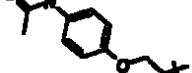
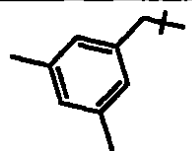
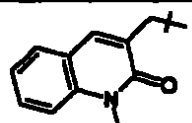
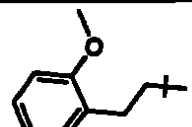
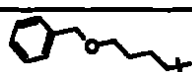
- 34 -

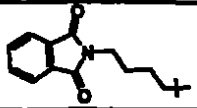
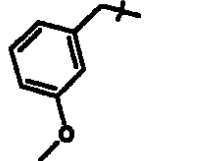
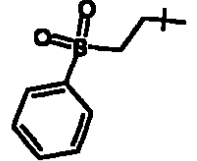
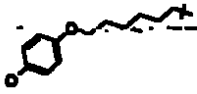
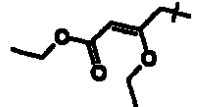
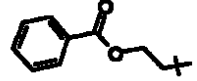
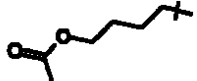
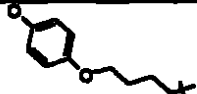
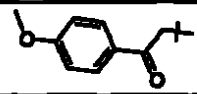
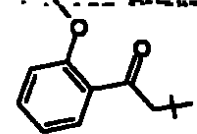
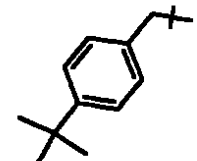
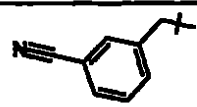
Table 1



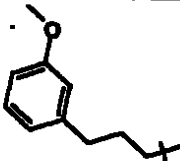
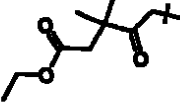
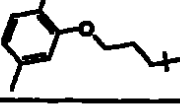
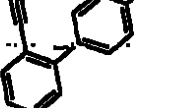
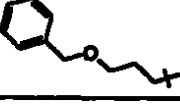
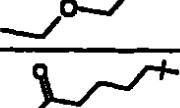
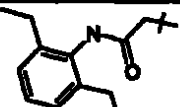
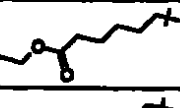
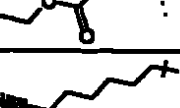
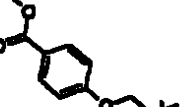
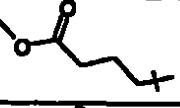
Note	R ¹	NMR Spectrum	Mass Spectrum	Starting Material
1		(DMSO-d ₆): 2.52 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)	M+H ⁺ 415	
2		(DMSO-d ₆): 1.90 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)	M+H ⁺ 468	Method 39
3			M+H ⁺ 402.5	
4			M+H ⁺ 377.5	
5			M+H ⁺ 461.5	
6			M+H ⁺ 441.5	
7			M+H ⁺ 429.5	
8			M+H ⁺ 413.4	

- 35 -

9			M+H ⁺ 443.5	
10			M+H ⁺ 460.5	CAS 13288-06- 7
11			M+H ⁺ 452.5	
12			M+H ⁺ 437.5	
13			M+H ⁺ 395.3	
14			M+H ⁺ 421.6	
15			M+H ⁺ 429.5	
16			M+H ⁺ 443.5	
17			M+H ⁺ 472.5	
18			M+H ⁺ 413.5	
19			M+H ⁺ 423.4	
20			M+H ⁺ 438.5	
21			M+H ⁺ 466.5	CAS 114561- 16-9
22			M+H ⁺ 429.5	
23			M+H ⁺ 457.5	

24			$M+H^+$ 496.5	
25			$M+H^+$ 415.5	
26			$M+H^+$ 463.4	CAS 38798-68-4
27			$M+H^+$ 487.5	CAS 105589-66-0
28			$M+H^+$ 451.5	
29			$M+H^+$ 443.5	
30			$M+H^+$ 409.5	
31			$M+H^+$ 459.5	CAS 66619-92-9
32			$M+H^+$ 443.4	
33			$M+H^+$ 443.3	
34			$M+H^+$ 441.5	
35			$M+H^+$ 410.5	

- 37 -

36			$M+H^+$ 443.5	
37			$M+H^+$ 465.5	
38			$M+H^+$ 457.5	CAS 3245-55-4
39			$M+H^+$ 486.5	
40			$M+H^+$ 443.5	
41			$M+H^+$ 367.3	
42			$M+H^+$ 409.5	
43			$M+H^+$ 484.5	
44			$M+H^+$ 437.4	
45			$M+H^+$ 407.5	
46			$M+H^+$ 404.5	
47			$M+H^+$ 473.5	CAS 56850-91-0
48			$M+H^+$ 395.5	
49			$M+H^+$ 485.5	

24

- 38 -

50			M+H ⁺ 395.5	
51			M+H ⁺ 393.4	
52			M+H ⁺ 381.3	
53			M+H ⁺ 441.5	
54			M+H ⁺ 409.3	

Example 13**N-(2-Aminophenyl)-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)nicotinamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)nicotinamide (Method 41; 70
 5 mg, 0.14 mmol) was stirred with a 2M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (4 ml) for
 24 hours. The resulting precipitate was filtered off, washed with ether and dissolved in water.
 The solution was basified to pH 10 using 28% aqueous ammonium hydroxide. The resulting
 precipitate was filtered off and washed with water to give the title compound (30 mg, 55%);
NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.43 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 4.84 (s, 2H), 6.60 (t,
 10 1H), 6.76 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 8.09 (d,
 1H), 8.72 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 388.

Example 14**N-(2-Aminophenyl)-6-(piperazin-1-yl)nicotinamide**

15 N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-(piperazin-1-yl)nicotinamide (Method 42; 226 mg,
 0.45 mmol) was stirred with a 2M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (8 ml) for 2
 hours. The resulting precipitate was filtered off, washed with ether and basified using a 2M
 solution of sodium hydroxide in water. The product was extracted into ethyl acetate and the
 organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to give the
 20 title compound (66 mg, 49%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.79 (t, 4H), 3.55 (t, 4H), 4.88 (s,
 2H), 6.58 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.71 (s,
 1H), 9.40 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺-Boc 298.

Example 15**N-(2-Aminophenyl)-5-(piperazin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide**

To a suspension of t-Butyl-4-{5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl}pyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (Method 15; 195 mg, 0.39 mmol) in 1,4-dioxane (3 ml) was added a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (3 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 16 hours before being diluted with diethyl ether and the solid collected by suction filtration. This solid was dissolved in water and basified by addition of a 28% aqueous solution of ammonium hydroxide. The resultant suspension was
10 extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (87 mg, 75%);
NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.82 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 299.

15

Example 16**N-(2-Aminophenyl)-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrazine-2-carboxamide**

To a solution of t-butyl [2-({5-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl}carbonyl)amino]phenyl] carbamate (Method 16; 78 mg, 0.15 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) was added a 4M solution of
20 hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 6 hours before being diluted with diethyl ether and the solid collected by suction filtration and dried under a stream of air. This solid was dissolved in water (2 ml) and basified to pH 10 by the addition of 28% aqueous ammonium hydroxide solution (5 drops). The resultant precipitate was collected by filtration and dried under vacuum, at 60°C, for 2
25 hours to afford the title compound as its free base (42 mg, 72%); **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 2.52 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 389.

30 **Example 17****N-(2-Aminophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine-5-carboxamide**

To a solution of t-Butyl-4-{5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl}pyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (Method 18, 290 mg, 0.58 mmol) in 1,4-dioxane (2

25
K

ml) was added a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 6 hours before being diluted with diethyl ether and the solid collected by suction filtration and dried under a stream of air. This solid was dissolved in water (2 ml) and basified to pH 10 by the addition of 28% aqueous ammonium hydroxide solution (5 drops). The resultant precipitate was collected by filtration and dried under vacuum at 60°C for 2 hours to afford the title compound as its free base (105 mg, 61%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.75 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.45 (s, 1H); Mass Spectrum: M-H 297.

-10

Example 18**N-(2-Aminophenyl)-5-piperazin-1-ylpyrazine-2-carboxamide trishydrochloride**

To a suspension of t-Butyl 4-{5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl}pyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (Method 15, 1.21 g, 2.43 mmol) in 1,4-dioxane (30 ml) was added a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (30 ml). The reaction mixture was allowed to stir at ambient temperature for 3 hours before being diluted with diethyl ether and the solid collected by suction filtration and dried *in vacuo* at 60°C to give the title compound (1.02g, 87%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.24 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

20

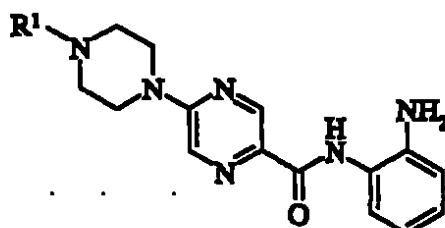
Example 19**N-(2-Aminophenyl)-2-[4-(3-aminino-3-oxopropyl)piperazin-1-yl]pyrazine-5-carboxamide**

A mixture of N-(2-Aminophenyl)-5-piperazin-1-ylpyrazine-2-carboxamide (Example 18; 53 mg, 0.18 mmol), 3-chloro-N-phenylpropanamide (34 mg, 0.19 mmol), potassium iodide (55 mg, 0.33 mmol) and triethylamine (250 µl, 1.79 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was heated to 80°C for 16 hours. The reaction mixture was then allowed to cool before being poured into water. The precipitate was collected by suction filtration to give the title compound as its DMF adduct (10 mg, 11%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.52 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 446.

30

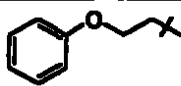
Example 20

Using an analogous procedure to that described for Example 19, N-(2-aminophenyl)-5-piperazin-1-ylpyrazine-2-carboxamide trihydrochloride (Example 18) was reacted with the appropriate alkylating agent at the temperature and for the duration indicated to give the 5 compounds described in Table 2:

Table 2

Note	R ¹	NMR Spectrum	Mass Spectrum	Reaction conditions	Starting material
1		(DMSO-d ₆) 1.91 (qn, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.74 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H)	M+H ⁺ 472	80°C, 16 hours	Method 39
2		(DMSO-d ₆) 1.62 (qn, 2H), 2.33 (m, 8H), 2.52 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59	M+H ⁺ 426	80°C, 16 hours	

- 42 -

		(s, 1H)			
3		(DMSO-d ₆) 2.64 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.29 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)	M+H ⁺ 419	80°C, 16 hours	

Example 21**N-(2-Aminophenyl)-2-[4-(2-phenoxyethyl)piperazin-1-yl]pyrimidine-5-carboxamide**

To a solution of N-(2-aminophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine-5-carboxamide (Example 17; 45 mg, 0.15 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) was added β-bromophenetole ([CAS 589-10-6], 34 mg, 0.17 mmol), triethylamine (210 μl, 1.51 mmol) and potassium iodide (48 mg, 0.29 mmol). The reaction mixture was heated to 80°C and stirred for 16 hours before being allowed to cool and poured onto water (20 ml). The resultant precipitate was collected by suction filtration, washed with water and diethyl ether and dried to give the title compound (36 mg, 57%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.58 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.86 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 8.89 (s, 2H), 9.47 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 419;

Example 22**N-(2-Aminophenyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide (Method 21; 62 mg, 0.160 mmol), 1,4-dioxane (0.6 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (0.6 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. A solution of the resulting solid in water (10 ml) was basified to pH 14 with 2M aqueous sodium hydroxide solution, and the product was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to afford the title compound (32 mg,

- 43 -

70%); NMR Spectrum: (CDCl_3) 2.08 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 1H); Mass Spectrum: $\text{M}+\text{H}^+$ 288.

Example 23

5 N-(2-Aminophenyl)-5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide (Method 24, 103 mg, 0.257 mmol), 1,4-dioxane (2.0 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2.0 ml) were stirred at ambient temperature for 70 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. A suspension of the resulting solid
10 in water (20 ml) was basified to pH 14 with 2M aqueous sodium hydroxide solution and the product was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with 2% methanol/dichloromethane to afford the title compound (31 mg, 40%); NMR Spectrum: (CDCl_3) 1.62 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 2H); Mass Spectrum: $\text{M}+\text{H}^+$ 302

Example 24

N-(2-Aminophenyl)-5-piperidin-4-ylthiophene-2-carboxamide

20 t-Butyl 4-(5-[[[(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)amino]carbonyl]-2-thienyl]piperidine-1-carboxylate (Method 27, 130 mg, 0.26 mmol) was stirred and dissolved in 1,4-dioxane (1.0 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (1.0 ml, 4 mmol) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours. The resultant precipitate was collected by filtration to give the hydrochloride. This was dissolved in water and extracted
25 with ethyl acetate. The aqueous solution was basified with 28% aqueous ammonia solution, extracted with ethyl acetate, the organic layer washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (20 mg, 26%); NMR Spectrum: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.51 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum:
30 $\text{M}+\text{H}^+$ 302.

Example 25

N-(2-Aminophenyl)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

t-Butyl 4-(5-([(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl]amino)carbonyl)-2-thienyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Method 28, 1.0 g, 2 mmol) was stirred and dissolved in 1,4-dioxane (7.5 ml) and 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (7.5 ml, 30 mmol) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours. The resultant precipitate was collected by filtration, dissolved in water and extracted with ethyl acetate. The aqueous solution was basified with 28% ammonia solution then extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (88 mg, 15%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.34 (d, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.36 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 9.61 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 300.

Example 26

N-(2-Aminophenyl)-5-(1-benzylpiperidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

To a suspension of N-(2-Aminophenyl)-5-piperidin-4-ylthiophene-2-carboxamide (Example 24; 50 mg, 0.14 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was added triethylamine (0.19 ml, 1.4 mmol) and the solution stirred at room temperature for 10 minutes. Benzyl bromide (27 mg, 0.16 mmol) and potassium iodide (23 mg, 0.14 mmol) were added and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 18 hours. The solution was evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give a solid residue. This residue was dissolved in dichloromethane, washed with water and evaporated to give the title compound (28 mg, 50%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.82 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 392

Example 27

t-Butyl {3-[4-(5-([(2-aminophenyl]amino)carbonyl)-2-thienyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]propyl}carbamate

To a solution of N-(2-Aminophenyl)-5-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)thiophene-2-carboxamide (Example 25; 168 mg, 0.56 mmol) in N,N-dimethylacetamide (5 ml) was added 3-(t-butoxycarbonylamino)propyl bromide (147 mg, 0.62 mmol) and triethylamine (1 ml, 7.2

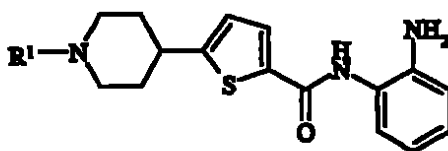
- 45 -

mmol) and the resulting solution stirred at 50°C for 4 hours. The cooled solution was evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-25%) to give the title compound (201 mg, 79%); NMR Spectrum: (MeOH-d₄) 1.34 (s, 9H), 1.69 (t, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.65 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 457.

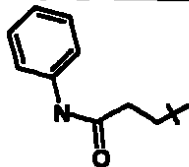
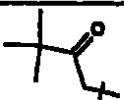
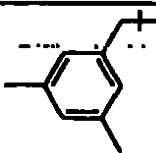
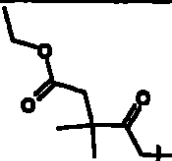
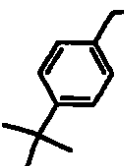
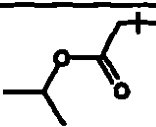
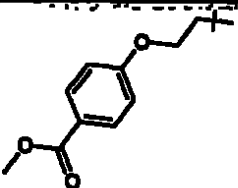
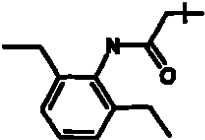
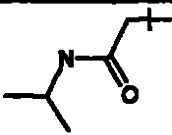
Example 28

Using a method analogous to that described in Example 26, N-(2-aminophenyl)-5-(piperidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide (Example 24) was reacted with the appropriate alkylating agent at the appropriate temperature. The crude products were purified using an SCX-2 column, eluting with a 2M solution of ammonia in methanol. The resultant residue was further purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give the compounds described in Table 3:

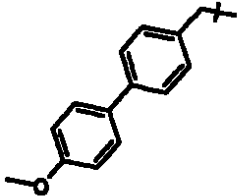
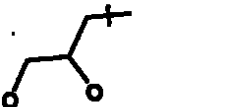
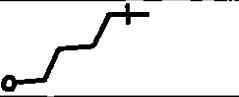
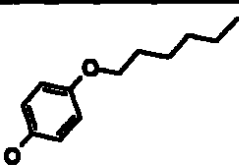
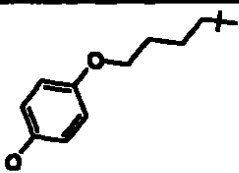
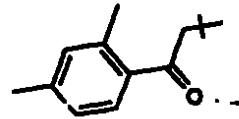
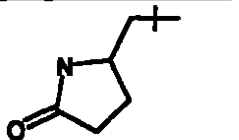
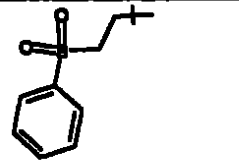
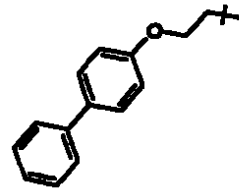
Table 3



Note	R ¹	NMR Spectrum	Mass Spectrum m	Starting Material	Temperature
1		(DMSO-d ₆): 1.15 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).	M+H ⁺ 475	Method 39	Ambient
2		(DMSO-d ₆): 1.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.78 (s, 1H).	M+H ⁺ 422		Ambient

		9.54 (s, 1H).			
3		(DMSO-d ₆): 1.68 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).	M+H ⁺ 449		80°C
4			M+H ⁺ 399.6		40°C
5			M+H ⁺ 419.6		40°C
6			M+H ⁺ 471.6		40°C
7			M+H ⁺ 447.7		40°C
8			M+H ⁺ 401.5		40°C
9			M+H ⁺ 479.6	CAS 56850- 91-0	40°C
10			M+H ⁺ 490.7		40°C
11			M+H ⁺ 400.6	CAS 75726- 96-4	40°C

- 47 -

12			M+H ⁺ 497.7	CAS 20854- 61-9	40 °C
13			M+H ⁺ 375.5		40 °C
14			M+H ⁺ 373.5		40 °C
15			M+H ⁺ 399.5		40 °C
16			M+H ⁺ 493.7	CAS 105589- 66-0	40 °C
17			M+H ⁺ 465.6	CAS 66619- 92-9	40 °C
18			M+H ⁺ 447.6		40 °C
19			M+H ⁺ 398.5		40 °C
20			M+H ⁺ 469.6	CAS 38798- 68-4	40 °C
21			M+H ⁺ 497.7	CAS 3351- 60-8	40 °C

Example 29**N-(2-Aminophenyl)-5-piperazin-1-ylthiophene-2-carboxamide**

t-Butyl 4-[5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino)carbonyl]thien-2-yl]piperazine-1-carboxylate (Method 29; 150 mg, 0.30 mmol), 1,4-dioxane (0.45 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (0.45 ml) were stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether and dried in vacuo to give the title compound dihydrochloride. This solid was suspended in dichloromethane (5 ml) and the resulting suspension was treated with 1,1,3,3-tetramethylguanidine (55 µl) to give a clear solution. This solution was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (5 - 20%) to give the title compound (83 mg, 92%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.03 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.39 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 303.

Example 30**N-(2-Aminophenyl)-5-(4-benzylpiperazin-1-yl)thiophene-2-carboxamide**

A mixture of N-(2-aminophenyl)-5-(piperazin-1-yl)thiophene-2-carboxamide (Example 29, 80.0 mg, 0.26 mmol), benzyl bromide (45.3 mg, 0.26 mmol), triethylamine (50.5 mg, 0.52 mmol) and N,N-dimethylformamide (2.0 ml) were allowed to stand at ambient temperature for 18 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0.5-5%) to give the title compound (29 mg, 28%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.49 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 9.28 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 393.

Example 31**N-(2-aminophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

Nickel (II) acetate (70 mg, 0.28 mmol) was added to a stirred suspension of N-(2-nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide (Method 32; 50 mg, 0.14 mmol) in methanol (4 ml) at 0°C. Sodium borohydride (53 mg, 1.4 mmol) was added over 15 minutes and the resulting mixture stirred at ambient temperature for 4 hours. The mixture was filtered, the solvent evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-25%) to give the title compound

- 49 -

(25 mg, 57%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.24 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 3.49 (t, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 318.5

5. Example 32

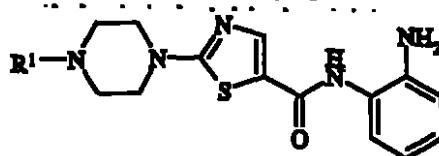
N-(2-Aminophenyl)-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide

To a solution of N-(2-aminophenyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-thiazole-5-carboxamide (Method 34; 100 mg, 0.33 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 ml) was added potassium iodide (82 mg, 0.49 mmol), benzyl bromide (62 mg, 0.36 mmol) and triethylamine (0.46 ml, 3.3 mmol) and the resulting solution stirred at ambient temperature for 48 hours. The product was isolated using an SCX-2 column, eluting with a 2M solution of ammonia in methanol. The resultant residue was purified by reverse phase preparative. HPLC eluting with $CH_3CN/0.1\%NH_3$ (5-95%) in water to give the title compound (63 mg, 49%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6): 2.50 (s, 4H), 3.50 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (s, 4H), 8.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 394.

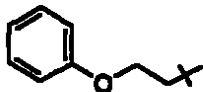
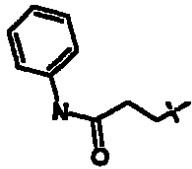
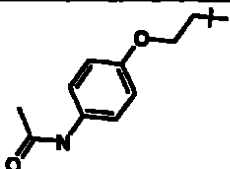
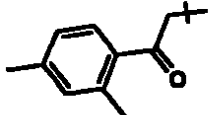
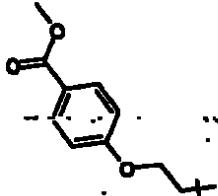
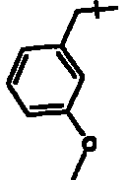
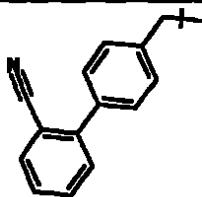
Example 33

Using a method analogous to that described in Example 32, N-(2-aminophenyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-thiazole-5-carboxamide (Method 34) was reacted with the appropriate alkylating agent, at the temperature and for the duration indicated to give the compounds described in Table 4:

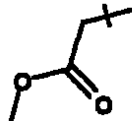
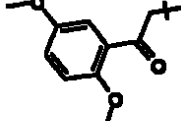
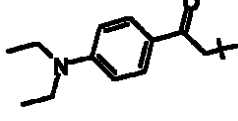
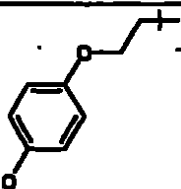
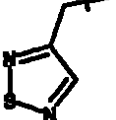
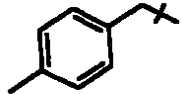
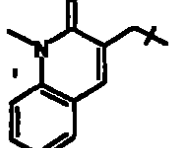
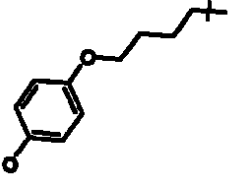
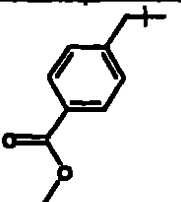
Table 4

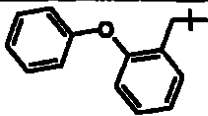
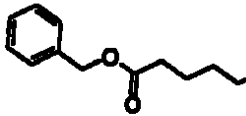
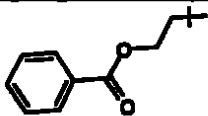
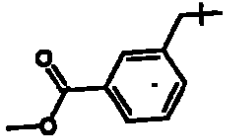
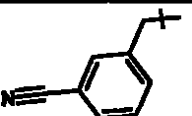
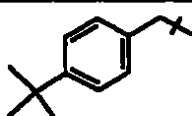
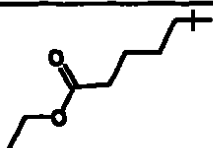
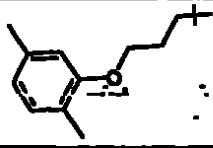
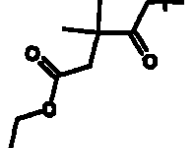
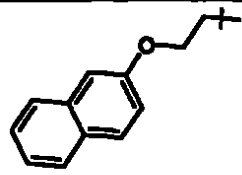
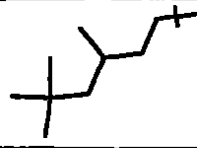


Note	R ¹	NMR Spectrum	Mass Spectrum	Reaction conditions	Starting Material
1		(DMSO- d_6): 1.90 (m, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.72 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.73 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.09 (m,	$M+H^+$ 477	1 hour at Ambient temperature	Method 39

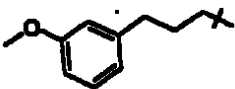
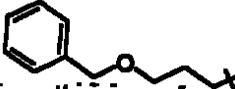
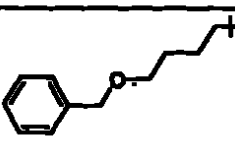
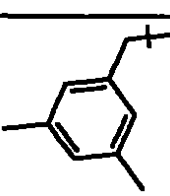
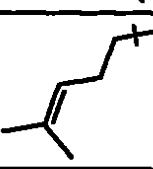
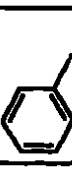
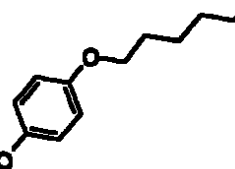
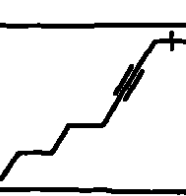
		2H), 7.17 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).			
2		(DMSO-d ₆): 2.63 (s, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.49 (s, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).	M+H ⁺ 424	48 hours at Ambient temperature, then 1 hour at 80°C	
3		(CDCl ₃): 2.55 (t, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.89 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.73 (s, 2H), 10.12 (s, 1H).	M+H ⁺ 451	48 hours ambient temperature, then 18 hours at 80°C	
4			M+H ⁺ 481.5	24 hours at 40°C	CAS 57011-90-2
5			M+H ⁺ 450.5	24 hours at 40°C	
6			M+H ⁺ 482.5	24 hours at 40°C	CAS 56850-91-0
7			M+H ⁺ 424.4	24 hours at 40°C	
8			M+H ⁺ 495.5	24 hours at 40°C	

- 51 -

9			$M+H^+$ 376.4	24 hours at 40°C	
10			$M+H^+$ 482.3	24 hours at 40°C	
11			$M+H^+$ 493.5	24 hours at 40°C	
12			$M+H^+$ 440.4	24 hours at 40°C	
13			$M+H^+$ 402.4	24 hours at 40°C	
14			$M+H^+$ 413.4	24 hours at 40°C	
15			$M+H^+$ 408.5	24 hours at 40°C	
16			$M+H^+$ 475.5	24 hours at 40°C	CAS 114561- 16-9
17			$M+H^+$ 468.5	24 hours at 40°C	CAS 66619- 92-9
18			$M+H^+$ 452.4	24 hours at 40°C	

19			M+H ⁺ 486.5	24 hours at 40°C	
20			M+H ⁺ 494.5	24 hours at 40°C	
21			M+H ⁺ 452.4	24 hours at 40°C	
22			M+H ⁺ 452.4	24 hours at 40°C	
23			M+H ⁺ 419.4	24 hours at 40°C	
24			M+H ⁺ 450.5	24 hours at 40°C	
25			M+H ⁺ 432.4	24 hours at 40°C	
26			M+H ⁺ 466.5	24 hours at 40°C	CAS 3245-55- 4
27			M+H ⁺ 474.5	24 hours at 40°C	
28			M+H ⁺ 474.5	24 hours at 40°C	
29			M+H ⁺ 430.5	24 hours at 40°C	

- 53 -

30			$M+H^+$ 411.5	24 hours at 40°C	
31			$M+H^+$ 452.4	24 hours at 40°C	
32			$M+H^+$ 414.5	24 hours at 40°C	
33			$M+H^+$ 452.5	24 hours at 40°C	
34			$M+H^+$ 466.5	24 hours at 40°C	
35			$M+H^+$ 422.4	24 hours at 40°C	
36			$M+H^+$ 386.5	24 hours at 40°C	
37			$M+H^+$ 422.4	24 hours at 40°C	
38			$M+H^+$ 496.5	24 hours at 40°C	CAS 105589- 66-0
39			$M+H^+$ 412.5	24 hours at 40°C	

Preparation of the Starting Materials

The starting materials for the above examples are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example the following reactions are illustrations but not limitations of the preparation of some of the starting materials used in the above reactions.

Method 1**N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyridin-3-yl)thiophene-2-carboxamide**

N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-bromothiophene-2-carboxamide (Method 3; 200 mg, 0.50 mmol), pyridine-3-boronic acid (74 mg, 0.60 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (5 mg, 0.005 mmol), 1,2-dimethoxyethane (3 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (3 ml) were stirred at 80°C under an atmosphere of argon for 72 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (2%) to give the title compound (90 mg, 46%); **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H), 7.16 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.63 (br, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 396.

Method 2**N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyridin-4-yl)-thiophene-2-carboxamide**

N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-bromothiophene-2-carboxamide (Method 3; 200 mg, 0.50 mmol), pyridine-4-boronic acid (74 mg, 0.60 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (5 mg, 0.005 mmol), 1,2-dimethoxyethane (3 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (3 ml) were stirred at 80°C under an atmosphere of argon for 72 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (2 %) to give the title compound (136 mg, 69 %); **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 1.42 (s, 9H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.65 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 396.

- 55 -

Method 3**N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-bromothiophene-2-carboxamide**

5-Bromothiophene-2-carboxylic acid (1.50 g, 7.25 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 1.66 g, 7.97 mmol) were stirred together in *N,N*-

- 5 dimethylacetamide (50 ml) for 10 minutes, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 2.41 g, 8.70 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated then the resultant residue purified by flash chromatography eluting
- 10 with dichloromethane to give the title compound (2.67 g, 93 %); NMR Spectrum: (DMSO- d_6), 1.44 (s, 9H), 7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.60 (br, 1H), 9.81 (br, 1H); Mass Spectrum: ($M+H^+$ -Boc) 299.

Method 4**15 N3-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-(pyridin-4-yl)nicotinamide**

N3-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-bromonicotinamide (Method 5; 100 mg, 0.26 mmol), pyridine-4-boronic acid (38 mg, 0.31 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (10 mg), saturated sodium carbonate solution (2 ml) and dimethoxyethane (2 ml) was stirred at 80°C for 48 hours under an atmosphere of argon. The mixture was poured into brine (20 ml) and

20 extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash column chromatography, eluting with methanol/ethyl acetate (0-10%), to give the title compound (65 mg, 64 %). NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.52 (s, 9H), 7.19 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.37 (dd, 1H), 8.75 (d, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.79 (brs, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 391.

25

Method 5**N3-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-bromonicotinamide**

6-Bromonicotinic acid (1.0 g, 5.0 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 1.0 g, 5.0 mmol) were dissolved in DMF (10 ml), 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-

- 30 triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 1.7 g, 6.0 mmol) was added and the resulting solution was stirred for 18 hours at ambient temperature. The solution was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by

33 

- 56 -

trituration with diethyl ether (20 ml) and the resulting solid was collected by filtration. The solid was washed with diethyl ether (20 ml) and dried *in vacuo* to afford the title compound (1.5 g, 77 %); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); Mass Spectrum: M-H 390 and 392.

Method 6

1-(N-t-Butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene

The title compound was prepared according to the literature method described in Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Whitesides, G. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 1321-1329.

Method 7

4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride

4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride was prepared according to the literature procedure described in Kunishima, M., Kawachi, C., Morita, J., Terao, K., Iwasaki, F., Tani, S., *Tetrahedron*, 1999, 55, 13159-13170.

Method 8

N2-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide

5-(Pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxylic acid (205 mg, 1.0 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 229 mg, 1.1 mmol) were stirred together in *N,N*-dimethylacetamide (5ml) for 10 minutes, 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 332 mg, 1.2 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated and the resultant residue purified by flash chromatography eluting with 0-5% methanol/dichloromethane to give the title compound (193 mg, 49 %); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.44 (s, 9H), 7.16 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H⁺-Boc) 296.

- 57 -

Method 9**N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-3,3'-bipyridine-6-carboxamide**

2-(N-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl-5-bromopicolinamide (Method 40; 76 mg, 0.19 mmol),
3-pyridine boronic acid (29 mg, 0.23 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (40 mg,
5 0.03 mmol), sodium carbonate (20 mg, 0.019 mmol) and ethanol (3 ml) were heated to 150°C
for 10 minutes in the microwave. The cooled mixture was concentrated and partitioned
between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium
sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting
with ethyl acetate/iso-hexane (25-75%) to give the title compound (45 mg, 60%); Mass
10. Spectrum: M+H⁺, 391.

Method 10**N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-2,3'-bipyridine-5-carboxamide**

N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-chloronicotinamide (Method 14; 123 mg, 0.35 mmol),
15 3-pyridine boronic acid trimer (Method 11; 37 mg, 0.12 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine)
palladium (74 mg, 0.06 mmol), 1,2-dimethoxyethane (2 ml) and a saturated aqueous solution
of sodium hydrogen carbonate (2 ml) were stirred at 80°C under an atmosphere of argon for
2.5 hours. The cooled mixture was diluted with ethyl acetate and water, then the aqueous layer
was removed by passage through a diatomaceous earth column. The organics were evaporated
20 and the resultant residue was purified by flash chromatography eluting with
methanol/dichloromethane (0-10%) to give the title compound (145 mg, 106%); Mass

Spectrum: M+H⁺, 391.

Method 11**3-Pyridine Boronic acid trimer**

3-Pyridine Boronic acid trimer was prepared according to the method of W. Li *et al.*, *J. Org.*
Chem. 2002, 67, 5394.

Method 12**30 N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-(3-furyl)nicotinamide**

N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-chloronicotinamide (Method 14; 174 mg, 0.5 mmol),
3-furan boronic acid (56 mg, 0.5 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (104 mg,
0.09 mmol), 1,2-dimethoxyethane (2.5 ml) and a saturated aqueous solution of sodium

24

- 58 -

hydrogen carbonate (2.5 ml) were stirred at 80°C, under an atmosphere of argon, for 1.5 hours. The cooled mixture was concentrated and stirred vigorously with ethyl acetate and water, then the aqueous layer was removed by passage through a diatomaceous earth column. The organics were evaporated to give the title compound which was used without purification;

5 Mass Spectrum: $M+H^+$ 380.

Method 13

t-Butyl 5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl]-3',6'-dihydro-2,4'-bipyridine-1'(2'H)-carboxylate

10. N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-chloronicotinamide (Method 14; 174 mg, 0.5 mmol), N-(t-butoxycarbonyl-3,4-dehydropiperidinyl)-4-pinacolatoboron (Method 38; 155 mg, 0.5 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (104 mg, 0.09 mmol), 1,2-dimethoxyethane (2.5 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2.5 ml) were stirred at 80°C, under an atmosphere of argon, for 36 hours. The cooled mixture was stirred
- 15 vigorously in ethyl acetate and water. The aqueous layer was removed by passage through a diatomaceous earth column. The organics were evaporated and the resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/*iso*-hexane (25-75%) to give the title compound (171 mg, 69%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.44 (s, 18H), 2.62 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H),
- 20 7.71 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 495.

Method 14

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-6-chloronicotinamide

- 25 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (10.9 g, 62.2 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (105 ml) and cooled to 0°C. N-methylmorpholine (6.8 ml, 62.2 mmol) was added slowly as to maintain the temperature below 10°C. A solution of 6-chloronicotinic acid (7.0 g, 44.4 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 9.2 g, 44.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (105 ml) was added *via* a cannula, maintaining the
- 30 temperature below 10°C. The mixture was stirred at 0-5°C for 2 hours. The mixture was then concentrated and the residue triturated with ether and filtered. The resultant solution was concentrated to give the title compound (16.93g, 100%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s,

- 59 -

9H), 7.12 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ -t-Bu 292.

Method 15

5 **t-Butyl 4-[5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl]pyrazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate**

A solution of N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl-5-chloropyrazine-2-carboxamide (Method 17, 177 mg, 0.51 mmol) and t-butyl-1-piperazinecarboxylate (240 mg, 1.29 mmol) in N,N-dimethylacetamide (3 ml) was heated to 80°C for 2 hours. The reaction mixture was then
10 allowed to cool before being poured onto water (60 ml). The resultant precipitate was collected by suction filtration, washed with water and diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound (206 mg, 81%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.43 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.49 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ -Boc 399.

15

Method 16

t-Butyl [2-[[5-(4-benzylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl]carbonyl]amino]phenyl]carbamate

A solution of N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl-5-chloropyrazine-2-carboxamide (Method 17, 75 mg, 0.22 mmol) and 1-benzylpiperazine (100 μ l, 0.58 mmol) in N,N-
20 dimethylacetamide (3 ml) was heated to 80°C for 2 hours. Reaction mixture was then allowed to cool and water was then added. The resultant precipitate was collected by suction filtration, washed with water and isohexane/diethyl ether, and dried under a stream of air to give the title compound (75mg, 70%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.48 (s, 9H), 2.52 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.96 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 489.

25

Method 17

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl-5-chloropyrazine-2-carboxamide

To a suspension of 5-hydroxypyrazine-2-carboxylic acid (2.0 g, 14.3 mmol) in
30 dichloromethane (100 ml) was added N,N-dimethylformamide (10 drops) and thionyl chloride (5.5 ml, 75.4 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 3.5 hours before being allowed to cool and evaporated to dryness. The residue was azeotroped with toluene and dried *in vacuo*. The resultant solid was then redissolved in dichloromethane (50 ml) and

25/35

- 60 -

treated with di-isopropylethylamine (7.5 ml, 43.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes before addition of a solution of 1-(N-t-butyloxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 2.69 g, 12.9 mmol) in dichloromethane (50 ml) and stirring continued at ambient temperature for 16 hours. The reaction was then carefully poured onto a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (120 ml). The organic layer was separated, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resultant residue was triturated with diethyl ether, the solid collected by filtration and dried under a stream of air to give the title compound (2.51g, 56%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.49 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺-Boc 249.

Method 18

t-Butyl 4-[5-[(2-[(*t*-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino)carbonyl]pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

15 A solution of N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine-5-carboxamide (Method 19, 400 mg, 1.02 mmol) and *t*-butyl-1-piperazinecarboxylate (475 mg, 2.55 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (15 ml) was heated to 80°C for 90 minutes. The reaction mixture was then allowed to cool and the solvent removed *in vacuo*. The resultant residue was purified by flash column chromatography, on silica, eluting with ethyl acetate/hexane (25-75%), to give the title compound (291 mg, 57%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.44 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 9.70 (s, 1H); Mass Spectrum: M-O^tBu 423.

Method 19

N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-2-(methylsulfonyl)pyrimidine-5-carboxamide

To a cooled (0°C) solution of N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxamide (method 20; 749 mg, 2.08 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 ml) was added *meta*-chloroperbenzoic acid (70%, 1.11 g, 4.50 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred, under argon, for 66 hours. A further portion of *meta*-chloroperbenzoic acid (70%, 600 mg, 2.43 mmol) was then added and stirring continued for a further 5 hours. The solvent was then removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and a 0.25M aqueous solution of sodium metabisulfite. The

- 61 -

organic phase was separated, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was taken up in dichloromethane and all insoluble material removed by filtration. The filtrate was evaporated, redissolved in an ethyl acetate/methanol mixture and washed. The solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate, water and brine, before drying over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (505 mg, 62%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 3.49 (s, 3H), 7.14 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 10.24 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ -t-Bu 337.

10 Method 20

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxamide

A mixture of 2-methylsulfanylpurimidine-5-carboxylic acid (1.0 g, 5.88 mmol), 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 1.23 g, 5.91 mmol) and 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 2.2 g, 7.95 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 ml) was allowed to stir at room temperature for 4 hours before being partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography, on silica, eluting with ethyl acetate in isohexane (25-75%), to give the title compound (1.69 g, 80%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.96 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 361.

Method 21

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-5-(pyrrolidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide

4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 382 mg, 1.38 mmol) was added to a solution of 5-pyrrolidin-1-ylthiophene-2-carboxylic acid (Method 22; 227 mg, 1.15 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 263 mg, 1.27 mmol) in N,N-dimethylacetamide (8 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature under nitrogen for 20 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/isohexane (20-30%) followed by ethyl acetate/dichloromethane (5%) to give the title compound (65 mg, 15%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.53 (s, 9H), 2.07

- 62 -

(m, 4H), 3.38 (m, 4H), 5.72 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.33 (m, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 388.

Method 22

5 5-(pyrrolidin-1-yl)thiophene-2-carboxylic acid

0.5M Aqueous lithium hydroxide (5.6 ml, 2.80 mmol) was added to a solution of ethyl 5-pyrrolidin-1-ylthiophene-2-carboxylate (Method 23; 450 mg, 2.00 mmol) in methanol (16 ml) and the reaction stirred at 80°C under nitrogen for 24 hours. The methanol was evaporated and the aqueous solution was washed with ether. The aqueous solution was acidified to pH 5 with 10. 2M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate containing a small quantity of methanol. The ethyl acetate extracts were dried over sodium sulfate and evaporated to give the title compound (262 mg, 66%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.99 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 5.78 (d, 1H), 7.41 (d, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 198.

15 Method 23

Ethyl 5-(pyrrolidin-1-yl)thiophene-2-carboxylate

Cesium carbonate (1.94 g, 5.95 mmol), *trans*-(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (194 mg, 0.212 mmol) and racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (396 mg, 0.636 mmol) were added to ethyl 5-bromothiophene-2-carboxylate (1.00 g, 4.25 mmol) followed by toluene (43 ml) and pyrrolidine (0.43 ml, 5.10 20 mmol). The reaction mixture was degassed, and stirred under nitrogen at 80°C for 28 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane to give the title compound (680 mg, 72%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.34 (t, 3H), 2.07 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 226.

25

Method 24

N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxamide

Using a procedure analogous to that described in Method 21, 5-piperidin-1-ylthiophene-2-carboxylic acid (Method 25) was reacted with 1-(*N*-*t*-butoxycarbonylamino)-2- 30 aminobenzene to give the title compound (26%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.53 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 6.00 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.46 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 402.

- 63 -

Method 25**5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxylic acid**

Using a procedure analogous to that described in Method 22, ethyl-5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxylate (Method 26) was reacted with lithium hydroxide to give the title compound (73%); **NMR Spectrum:** (DMSO- d_6) 1.58 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 6.12 (d, 1H), 7.40 (d, 1H); **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 212.

Method 26**Ethyl-5-(piperidin-1-yl)thiophene-2-carboxylate**

10 Cesium carbonate (1.94 g, 5.95 mmol), *tris*(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (194 mg, 0.212 mmol) and racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (396 mg, 0.636 mmol) were added to ethyl 5-bromothiophene-2-carboxylate (1.00 g, 4.25 mmol) followed by toluene (43 ml) and piperidine (0.51 ml, 5.1 mmol). The reaction mixture was degassed, and stirred under nitrogen at 80°C for 28 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate
15 and water. The organics were washed with brine, dried over sodium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/isohexane (10-15%) followed by dichloromethane to give the title compound (488 mg, 48%); **NMR Spectrum:** (CDCl₃) 1.34 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.54 (d, 1H); **Mass Spectrum:** $M+H^+$ 240.

20

Method 27***t*-Butyl 4-(5-([(2-*t*-butoxycarbonylamino)phenyl]amino)carbonyl)-2-thienyl)piperidine-1-carboxylate**

To a solution of *t*-butyl 4-(5-([(2-*t*-butoxycarbonylamino)phenyl]amino)carbonyl)-2-thienyl)-
25 3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (Method 28; 133 mg, 0.27 mmol) in absolute ethanol (25 ml) was added palladium on charcoal (10%, 133 mg) and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 24 hours. The mixture was filtered and evaporated to afford the title compound (130 mg, 96%); **NMR Spectrum:** (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.20
30 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 8.99 (s, 1H); **Mass Spectrum:** $M+H^+$ - BOC 402.

Method 28**t-Butyl 4-(5-[(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl]amino]carbonyl)-2-thienyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate**

A saturated solution of sodium hydrogencarbonate (3 ml) was added to a stirred solution of
5 N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-5-bromothiophene-2-carboxamide (Method 3; 123 mg,
0.31 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (3 ml). N-(t-Butoxycarbonyl-3,4-dihydropiperidinyl)-4-
pinacolatoboron (Method 38; 96 mg, 0.31 mmol) was added followed by
tetrakis(triphenyl)phosphine palladium (48 mg, 0.04 mmol) and the mixture stirred at 80°C for
21 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic
10 phase was separated, washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and
evaporated. The resultant residue was purified by flash column chromatography, eluting with
methanol/dichloromethane (0 – 10%) to give the title compound (133 mg, 86%); NMR
Spectrum: (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 2.53 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.19 (s,
1H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 9.18 (s, 1H); Mass Spectrum:
15 M+H⁺-Boc 400.

Method 29**t-Butyl 4-{5-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl]thien-2-yl}piperazine-1-carboxylate**

20 A stirred solution of 5-[4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]thiophene-2-carboxylic acid
(Method 30; 312 mg, 1.00 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) containing
N,N-dimethylformamide (5 µl) was treated with oxalyl chloride (87 µl; 1.0 mmol) and the
mixture was stirred at ambient temperature for one hour. To this was added in one portion a
solution of 1-(N-t-butyloxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 6; 208 mg, 1.00 mmol)
25 and triethylamine (0.38 ml, 2.76 mmol) in dichloromethane (2 ml). The mixture was stirred
for one hour and then evaporated to dryness. The resultant dark green gum was purified by
flash chromatography eluting with a gradient of ethyl acetate in dichloromethane (0-20%) to
give the title compound (150 mg, 30%); Mass Spectrum: M+H⁺ 503.

Method 30**5-[4-(t-Butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]thiophene-2-carboxylic acid**

A solution of t-butyl 4-(5-formylthien-2-yl)piperazine-1-carboxylate (Method 31; 2.51 g, 8.50
mmol) in ethanol (85 ml) was added in one portion to a solution of silver (I) nitrate (10.0 g,

- 65 -

58.8 mmol) and sodium hydroxide (4.83 g, 120.6 mmol) in water (85 ml). This mixture was stirred and heated at 65°C for 22 hours. The mixture was cooled by the addition of ice and then filtered to remove silver salts. The filtrate was carefully evaporated to remove the ethanol and the resulting aqueous solution was filtered again through a glass-fibre pad to remove tarry material. The filtrate was then diluted with water to a total volume of 400 ml and then acidified to pH 5 with acetic acid. The precipitate was filtered off, washed with water and then dried in a vacuum oven at 45°C to give the title compound (1.88 g, 71%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 3.18 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 6.20 (d, 1H), 7.43 (d, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 313.

10

Method 31**t-Butyl 4-(5-formylthien-2-yl)piperazine-1-carboxylate**

A mixture of 5-bromothiophene-2-carboxaldehyde (3.82 g, 20.0 mmol), t-butyl piperazine-1-carboxylate (4.1 g, 22.0 mmol), diisopropylethylamine (7.0 ml, 40.0 mmol) and dimethylsulfoxide (5.0 ml) were stirred at 130°C under an atmosphere of nitrogen for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The resultant solid was purified by flash chromatography eluting with dichloromethane followed by ethyl acetate/dichloromethane (15%) to give the title compound (4.3 g, 73%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 3.34 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 6.36 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.49 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 297.

Method 32**N-(2-Nitrophenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazole-5-carboxamide**

25 A 1.6M solution of n-butyllithium in hexane (0.7 ml, 1.1 mmol) was added to a stirred solution of 1-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylpiperazine (Method 33; 262 mg, 1.0 mmol) in diethyl ether (5 ml) at -78°C. After 15 minutes a solution of 2-nitrophenylisocyanate (164 mg, 1.0 mmol) in diethylether (5 ml) was added and the mixture warmed to ambient temperature over 4 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution (5 ml) was added and the solution extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-10%) to give the title compound (197 mg, 57%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.37 (s, 3H), 2.55 (t, 4H), 3.64 (t,

- 66 -

4H), 7.17 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.03 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 348.5

Method 33

5 1-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)-4-methylpiperazine

2,5-dibromothiazole (1.0 g, 4.12 mmol), N-methylpiperazine (4.6 ml, 41.2 mmol) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (49 mg, 0.4 mmol) were refluxed together in n-butanol (20 ml) for 2 hours. The cooled solution was evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-10%) to give the title compound (704 mg, 65%);

10 NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 2.34 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.45 (t, 4H), 7.06 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 264.

Method 34

N-(2-Aminophenyl)-2-piperazin-1-yl-1,3-thiazole-5-carboxamide

15 t-Butyl 4-(5-[[[(2-aminophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate (Method 35; 239 mg, 0.59 mmol), 1,4-dioxane (2.3 ml) and a 4M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2.3 ml) were stirred at ambient temperature for 6 hours. The resultant precipitate was filtered and washed with diethyl ether. The solid was dissolved in water (10 ml), basified with 2N NaOH and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were
20 washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (118 mg, 66%); NMR Spectrum: ($DMSO-d_6$) 2.79 (t, 4H), 3.40 (t, 4H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 304.

25 Method 35

t-Butyl 4-(5-[[[(2-aminophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]piperazine-1-

carboxylate Nickel (II) acetate (3.04 g, 12.2 mmol) was added to a stirred suspension of t-butyl 4-(5-[[[(2-nitrophenyl)amino]carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate (Method 36; 2.64 g, 6.1 mmol) in methanol (200 ml) at 0°C. Sodium borohydride (2.31 g, 61

30 mmol) was added over 15 minutes and the resulting mixture stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture was filtered, the solvent evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give the title compound

- 67 -

(1.81 g, 74%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 3.56 (s, 8H), 3.85 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 404.

Method 36

- 5 t-Butyl 4-(5-[(2-nitrophenyl)amino]carbonyl)-1,3-thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate
- A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (1.7 ml, 4.25 mmol) was added to a stirred solution of t-butyl 4-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate (Method 37; 1.32 g, 3.79 mmol) in diethyl ether (25 ml) at -78°C. After 15 minutes a solution of 2-nitrophenylisocyanate (0.62 g, 3.79 mmol) in diethyl ether (10 ml) was added and the mixture
10. warmed to ambient temperature over 4 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution (25 ml) was added and the solution extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/isohexane (0-33%) to give the title compound (451 mg, 28%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 3.60 (s, 8H),
- 15 7.17 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.04 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 434.

Method 37

t-Butyl 4-(5-bromo-1,3-thiazol-2-yl)piperazine-1-carboxylate

- 20 2,5-Dibromothiazole (1.0 g, 4.12 mmol), 1-t-butyloxycarbonylpiperazine (1.92 g, 10.3 mmol) and triethylamine (5.7 ml, 41.2 mmol) were refluxed together in n-butanol (50 ml) for 36 hours. The cooled solution was evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-10%) to give the title compound (1.32 g, 92%);
- NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 3.40 (t, 4H), 3.55 (t, 4H), 7.08 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 350.
- 25

Method 38

N-(t-Butoxycarbonyl-3,4-dehydropiperidinyl)-4-pinacolatoboron
(*Tet Lett.* 2000, 41, 3705)

- 30 1,1'-Bis(diphenylphosphino) ferrocenedichloropalladium (II) (1.2 g; 1.5 mmol) was added to a solution of potassium acetate (13.3 g; 136 mmol) and bis-pinacolato diboron (13.8 g; 54.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (150 ml). (N-t-butoxycarbonyl-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3,4-dehydropiperidinyl)-4-pinacolatoboron [CAS 138647-49-1];

- 68 -

15.0 g, 45.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 ml) was added slowly before the mixture was heated to 80°C for 18 hours under argon. The cooled mixture was concentrated and partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The concentrated residue was filtered through a
5 pad of silica eluting with (50%) ethyl acetate/iso-hexane (50%) to give the crude title compound (14.6 g, 100%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.21 (s, 12H), 1.40 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.39 (m, 1H).

Method 39**10 1-Bromoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline [CAS 63286-44-2]**

1,2,3,4-Tetrahydroquinoline (10 g, 75 mmol) was dissolved in benzene (40 ml) and cooled to 10 °C. A solution of bromoacetyl bromide (16 g, 80 mmol) in benzene (40 ml) was added dropwise over 1 hour. The mixture was stirred for a further 15 minutes. Sodium hydroxide solution (2M, 500 ml) was added. The organic layer was separated, washed with water (100
15 ml), dried over magnesium sulfate, filtered then evaporated to afford the crude product. This was purified by distillation under reduced pressure followed by recrystallisation from 60 – 80 petroleum ether to afford the title compound (12.5 g, 66%). Anal. calc for C₁₁H₁₂ONBr gives C 52.0%, H 4.8%, N 5.5%, Br 31.4%; found C 51.9%, 4.8%, N 5.6%, Br 30.9%.

20 Method 40**2-(N-t-butoxycarbonylamino)phenyl-5-bromonicotinamide**

To a solution of 5-bromonicotinic acid (2.0 g, 10 mmol) and 1-(N-t-butyloxycarbonylamino)-
2-aminobenzene (2.1 g, 10 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added 4,6-
dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 7; 85%, 3.8 g, 12
25 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The mixture was concentrated and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and evaporated. The resulting solid residue was triturated with diethyl ether and the solid collected by filtration and dried in vacuo to give the title compound (3.0 g, 76%); Mass Spectrum: M+H⁺-t-Bu 336.

30

35

- 69 -

Method 41**N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)nicotinamide**

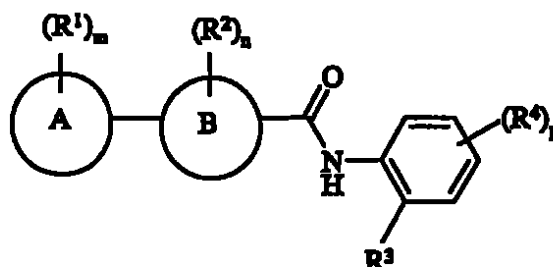
N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-chloronicotinamide (Method 14; 100 mg, 0.29 mmol) was heated to 80°C with N-benzyl piperazine (0.15 ml, 0.87 mmol) in DMA (5 ml) for 24 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/iso-hexane (25-75%) to give the title compound (70 mg, 50%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 488.

10 Method 42**N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-piperazin-1-yl-nicotinamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-6-chloronicotinamide (Method 14; 1.8 g, 5.17 mmol) was heated to 80°C with N-boc-piperazine (2.9 g, 15.5 mmol) in DMA (100 ml) for 72 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography eluting with ethyl acetate/iso-hexane (25-75%) to give the title compound (1.13 g, 44%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 442.

Claims

1. A compound of the formula (I):



5

(I)

wherein:

Ring A is a heterocyclyl, wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

- R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V; and wherein, if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J;

- V is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

W and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy,

- 71 -

N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl or N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;

- G, J and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein G, J and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or
- 10 C_{1-6} alkyl;

- Q is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkoxy, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl, (heterocyclic group) C_{1-6} alkoxy, or a group (D"-E"-); wherein Q, including group (D"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

- D, D' and D'' are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

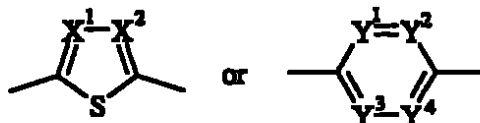
- E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O) $_r$ -, -SO $_2$ N(R^a)-, -N(R^a)SO $_2$ -; wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

- F and F' are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl;
- 30

- 72 -

m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R¹ may be the same or different;

Ring B is a ring selected from



wherein,

5 X¹ and X² are selected from CH or N, and

Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are selected from CH or N provided that at least one of Y¹, Y², Y³ and Y⁴ is N;

R² is halo;

n is 0, 1 or 2; wherein the values of R² may be the same or different;

10 R³ is amino or hydroxy;

R⁴ is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkanoyl, C₁₋₃alkanoyloxy, N-(C₁₋₃alkyl)amino, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂amino, C₁₋₃alkanoylamino, N-(C₁₋₃alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₃alkylS(O)_n

15 wherein a is 0 to 2, C₁₋₃alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₃alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₃alkyl)₂sulphamoyl; and

p is 0, 1 or 2; wherein the values of R⁴ may be the same or different;

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

20 2. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group
25 selected from G; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

3. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl,
30 piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperazin-4-yl, thiazol-2-yl, thien-2-yl, furan-3-yl, pyrrolidin-1-

- 73 -

yl, piperidin-1-yl, triazol-1-yl or 1',2',3',6'-tetrahydropyridin-4-yl wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

5 4. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

Ring B is thienyl, thiadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

5. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

10 R¹ is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, aryl, aryloxy, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl or a group (D-E-); wherein R¹, including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V; and wherein, if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J;

20 V is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

30 W and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

- 74 -

G, J and K are independently selected from C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkanoyl, C₁₋₈alkylsulphonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₈alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl, aryl, arylC₁₋₈alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₈alkyl; wherein G, J and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or C₁₋₈alkyl;

Q is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, C₁₋₈alkanoyl, C₁₋₈alkanoyloxy, N-(C₁₋₈alkyl)amino, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂amino, C₁₋₈alkanoylamino, N-(C₁₋₈alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₈alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₈alkoxycarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonylamino, N-(C₁₋₈alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂sulphamoyl, aryl, aryloxy, arylC₁₋₈alkyl, arylC₁₋₈alkoxy, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₈alkyl, (heterocyclic group)C₁₋₈alkoxy, or a group (D"-E"-); wherein Q, including group (D"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D'' are independently selected from C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₈alkyl, aryl, arylC₁₋₈alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₈alkyl; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C₁₋₈alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2; and

F and F' are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₈alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₂₋₈alkynyl, C₁₋₈alkoxy, C₁₋₈alkanoyl, C₁₋₈alkanoyloxy, N-(C₁₋₈alkyl)amino, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂amino, C₁₋₈alkanoylamino, N-(C₁₋₈alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₈alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₈alkylS(O)_a, wherein a is 0 to 2, C₁₋₈alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₈alkyl)sulphamoyl and N,N-(C₁₋₈alkyl)₂sulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

- 75 -

6. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

R^1 is a substituent on carbon and is selected from cyano, hydroxy, C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V;

5 V is cyano, hydroxy or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

W and Z are independently selected from cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

G and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl C_{1-6} alkyl or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein G and K may be optionally substituted
10 on carbon by one or more Q;

Q is cyano, hydroxy, oxo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (D''-E''); wherein Q, including group (D''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

15 D, D' and D'' are independently selected from aryl, aryl C_{1-6} alkyl or heterocyclic group; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-,
20 -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-; wherein R^a is selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2; and

F and F' are independently selected from nitro, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino or C_{1-6} alkoxycarbonyl; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or
25 amide thereof.

7. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein m is 1; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

30 8. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein R² is fluoro and n is 0 or 1; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

9. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein R^3 is amino; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.
10. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein p is 0; or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.
11. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:
- Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, 1',2',3',6'-tetrahydropyridinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;
- Ring B is thienyl, thiadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl;
- R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl or a group (D-E-); wherein R^1 , including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more V; and wherein, if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from J;
- V is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more W;

- 77 -

W and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

G, J and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein G, J and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl;

Q is halo, nitro, cyano, hydroxy, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, aryl, aryloxy, arylC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, (heterocyclic group)C₁₋₆alkoxy, or a group (D'-E''); wherein Q, including group (D'-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D'' are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^b)C(O)-, -N(R^b)C(O)N(R^b)-, -N(R^b)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; wherein R^a and R^b are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

F and F' are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino,

- 78 -

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_n wherein *n* is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl;

m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R¹ may be the same or different;

5 R² is fluoro or chloro;

n is 0, 1 or 2, wherein the values of R² may be the same or different;

R³ is amino or hydroxy;

R⁴ is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy or
 carbamoyl; and

10 *p* is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different;

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

12. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein:

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, morpholin-4-yl, piperidin-4-yl,
 15 piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperazin-4-yl, thiazol-2-yl, thien-2-yl, furan-3-yl, pyrrolidin-1-
 yl, piperidin-1-yl, triazol-1-yl or 1',2',3',6'-tetrahydropyridin-4-yl wherein if Ring A contains
 an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

Ring B is thienyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyridyl;

R¹ is a substituent on carbon and is selected from cyano, hydroxy, C₁₋₆alkyl or a group
 20 (D-E-); wherein R¹, including group (D-E-), may be optionally substituted on carbon by one
 or more V;

V is cyano, hydroxy or a group (D'-E'-); wherein V, including group (D'-E'-), may be
 optionally substituted on carbon by one or more W;

W and Z are independently selected from cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

25 G and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl,
 arylC₁₋₆alkyl or (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl; wherein G and K may be optionally substituted
 on carbon by one or more Q;

Q is cyano, hydroxy, oxo, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl,
 C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
 30 C₁₋₆alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (D''-E''); wherein Q, including group
 (D''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

D, D' and D'' are independently selected from aryl, arylC₁₋₆alkyl or heterocyclic
 group; wherein D, D' and D'' may be optionally substituted on carbon by one or more F'; and

- 79 -

wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

E, E' and E'' are independently selected from -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(Rⁿ)C(O)-, -C(O)N(Rⁿ)-, -S(O)_r-; wherein Rⁿ is selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

F and F' are independently selected from nitro, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino or C₁₋₆alkoxycarbonyl;

m is 0, 1, or 2; wherein the values of R¹ may be the same or different;

10 R² is fluoro;

n is 0 or 1;

R³ is amino;

R⁴ is halo; and

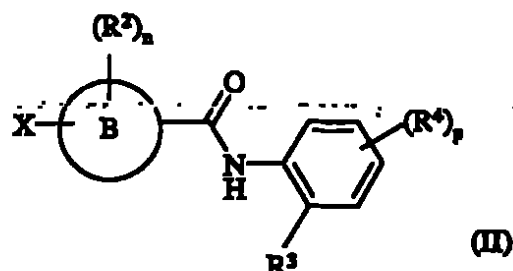
p is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different;

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

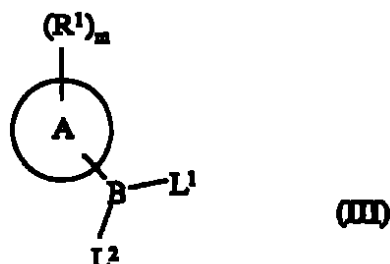
13. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, according to claim 1, which process comprises of:

(a) The reaction of a compound of the formula (II)

20



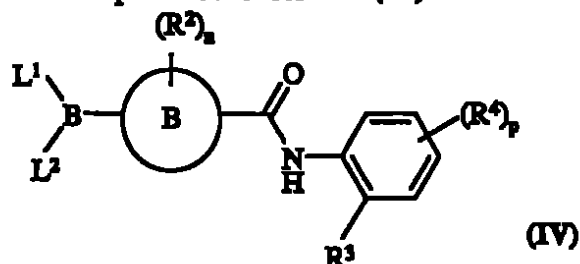
wherein X is a reactive group, with a compound of the formula (III)



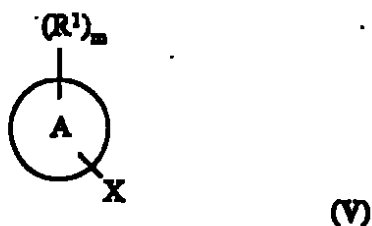
- 80 -

wherein L^1 and L^2 are ligands;

(b) The reaction of a compound of the formula (IV)

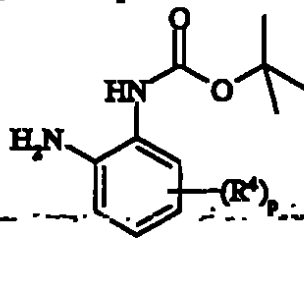


5 wherein L^1 and L^2 are ligands, with a compound of the formula (V)

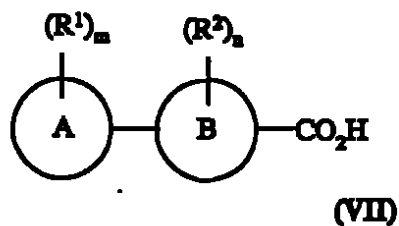


wherein X is a reactive group; or

10 (c) The reaction, in the presence of 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, of a compound of the formula (VI)



with a compound of the formula (VII)



15

and thereafter if necessary:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I); and/or
- ii) removing any protecting groups.

14. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to
5 claims 1 to 12 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
15. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12 for use as a medicament.
- 10 16. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for use in the production of a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.
- 15 17. A method for producing a HDAC 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 the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12.
- 20 18. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.
19. A method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such
25 treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12.
20. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo*
30 hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 12 for use in the treatment of cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/GB 03/01703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/44 A61K31/495 A61K31/505 A61P17/06 A61P19/02
A61P19/08 A61P29/00 A61P35/00 C07D239/48 C07D241/26
C07D277/56 C07D401/04

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 A61K A61P C07D

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 May 2001 (2001-05-31) compound 178	1-20
A	WO 01 16106 A (SCHERING AG ; ANDO TOMOYUKI (JP); SAKABE MASAHIRO (JP); SAKAI IKUO) 8 March 2001 (2001-03-08) claims 1-17	1-20
A	MARKS P A ET AL: "HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS AS NEW CANCER DRUGS" CURRENT OPINION IN ONCOLOGY, CURRENT SCIENCE LTD, US, vol. 13, no. 6, 2001, pages 477-483, XP009010050 ISSN: 1040-8746 figure 1	1-20
-/-		

☒ 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 claims 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 principles 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2003

Date of mailing of the international search report

04 09 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Paternoster 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/GB 03/01703

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03 024448 A (MORADEL OSCAR ;DELORME DANIEL (CA); LEIT SILVANA (CA); METHYLGENE) 27 March 2003 (2003-03-27) claims, especially <u>claim 126</u>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No.
PCT/GB 03/01703

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17 and 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-11
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-20 (partly)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I), wherein ring B is C2SX1X2

2. Claims: 1-20 (partly)

compounds (and subject-matter referring to these compounds)
of formula (I), wherein ring B is C2Y1Y2Y3Y4

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-11

Present claims 1-11 relate to an extremely large number of possible compounds since both ring A and ring B represent numerous heterocycles. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, said claims 1-11 so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of present claim 12. All further claims are thus searched insofar they as relate to the compounds of claim 12.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 03/01703

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0138322	A	31-05-2001	AU 1876801 A	04-06-2001
			CA 2391952 A1	31-05-2001
			EP 1233958 A1	28-08-2002
			WO 0138322 A1	31-05-2001
			JP 2003514904 T	22-04-2003
			US 6541661 B1	01-04-2003
WO 0116106	A	08-03-2001	JP 2001081031 A	27-03-2001
			AU 6841600 A	26-03-2001
			BG 106439 A	29-11-2002
			BR 0013648 A	07-05-2002
			CA 2382886 A1	08-03-2001
			CN 1371366 T	25-09-2002
			CZ 20020724 A3	17-07-2002
			EE 200200097 A	15-04-2003
			WO 0116106 A1	08-03-2001
			EP 1208086 A1	29-05-2002
			HU 0203330 A2	28-02-2003
			JP 2003508386 T	04-03-2003
			NO 20020952 A	20-03-2002
			NZ 517520 A	30-05-2003
			SK 2612002 A3	10-09-2002
WO 03024448	A	27-03-2003	WO 03024448 A2	27-03-2003

(12) S LICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de noviembre de 2003 (13.11.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/092686 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/44, 31/495, 31/505, A61P 17/06, 19/02, 19/08, 29/00, 35/00, C07D 239/48, 241/26, 277/58, 401/04

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

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB03/01703

(22) Fecha de Presentación Internacional:
17 de abril de 2003 (17.04.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0209715.2 27 de abril de 2002 (27.04.2002) GB

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE).

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): STOKES, Elaine, Sophia, Elizabeth [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). WARING, Michael, James [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). GIBSON, Keith, Hopkinson [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(51) Países designados (nacional): 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, NI, 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.

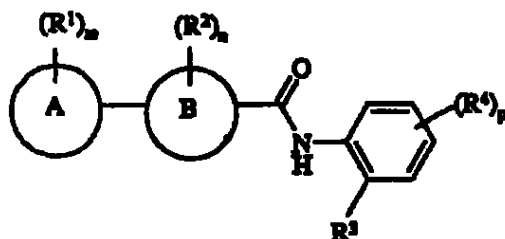
(54) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ,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

Publicado:

- con Informe Internacional de búsqueda
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones

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: INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA



(I)

(57) Extracto: La invención concierne a un compuesto de la fórmula (I); en donde anillo A es heterociclilo; m es 0-4 y cada R¹ es un grupo tal como hidroxilo, halo, trifluorometilo y ciano; anillo B es un anillo tal como tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, pirdiazinilo y piridilo; R² es halo y n es 0-2; y cada R⁴ es un grupo tal como hidroxilo, halo, trifluorometilo y ciano; p es 0-4; y R³ es amino o hidroxilo; o sus sales o su éster hidrolizable *in vivo* o su amida farmacéuticamente aceptables; procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por histona desacetilasa.

WO 03/092686 A1

2

INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA.

Esta invención se refiere a derivados de benzamida, o sus sales, o sus ésteres hidrolizables *in vivo* o sus amidas farmacéuticamente aceptables. Estos derivados de benzamida poseen actividad inhibidora de histona desacetilasa (HDAC) y, en consecuencia, son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados con cáncer (Marks *et al*, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), fibrosis quística (Li, S. *et al*, *J. Biol Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), corea de Huntington (Steffan, J. S. *et al*, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) y anemia drepanocítica (Gabbianelli, M. *et al*, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)) y, por consiguiente, son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre. La invención concierne asimismo a procesos para la manufactura de dichos derivados de benzamida, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de medicamentos para inhibir HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

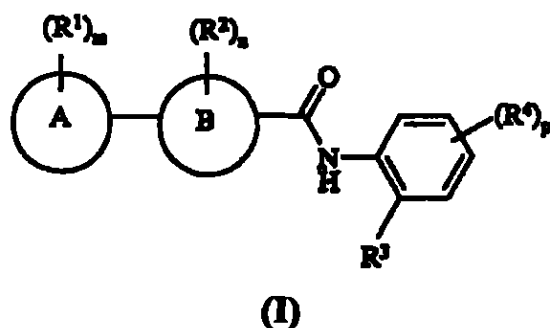
En la célula eucariótica, el ADN se compacta para evitar la accesibilidad del factor de transcripción. Cuando la célula es activada, este ADN compacto se pone a disposición de las proteínas de fijación del ADN, permitiendo así la inducción de la transcripción de genes (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 387, 16-17 (1997)). El ADN del núcleo se asocia con histonas para formar un complejo conocido como cromatina. Las histonas del núcleo, denominadas H2A, H2B, H3 y H4 rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman la unidad fundamental de cromatina, el nucleosoma. Las colas del extremo N de las histonas del núcleo contienen lisinas que son sitios para la acetilación postranscripcional. La acetilación neutraliza el potencial de la cadena lateral para formar una carga positiva en la cadena lateral de lisina, y se cree que impacta la estructura de cromatina.

Las histona desacetilasas (HDACs) son enzimas con contenido de zinc que catalizan el retiro de grupos acetilo de los extremos ϵ -amino de residuos de lisina agrupados cerca del extremo amino de las histonas

nucleosómicas. Las HDACs pueden dividirse en dos clases, la primera (HDAC 1, 2, 3 y 8) representada por proteínas levaduriformes Rpd3, y la segunda (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) representada por proteínas levaduriformes Hda1. El proceso reversible de acetilación es importante en la regulación transcripcional y la progresión del ciclo celular. La desregulación de HDAC se ha asociado con varios cánceres y se ha demostrado que los inhibidores de HDAC, tales como la tricostatina A (un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*), exhiben significativos efectos antineoplásicos e inhibición del crecimiento celular (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235 (2001)). Yoshida *et al*, *Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988) enseña que la tricostatina A ocasiona la detención de los fibroblastos de rata en las fases G1 y G2 del ciclo celular, implicando por ello a la HDAC en la regulación del ciclo celular. Más aún, se ha demostrado que la tricostatina A induce la diferenciación terminal, inhibe el crecimiento celular y previene la formación de tumores en ratones (Finnin *et al.*, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

A la fecha sólo se conocen en el arte unos cuantos inhibidores de HDAC. Por consiguiente, existe una necesidad de identificar inhibidores adicionales de HDAC.

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

Anillo A es un heterociclilo, en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G;

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxi, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y **Z** se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, **J** y **K** se seleccionan independientemente de C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₂₋₈alquinilo, C₁₋₈alcanoilo, -C₁₋₈alquilsulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G, J y K puede



sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

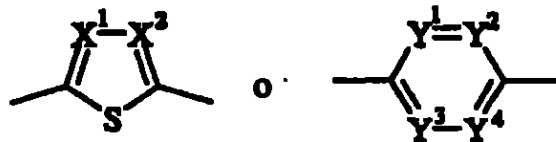
D, D' y D" se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquilC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde D, D' y D" pueden sustituirse en forma opcional por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes;

Anillo B es un anillo seleccionado de



en donde,

X¹ y X² se seleccionan de CH o N, y

Y¹, Y², Y³ y Y⁴ se seleccionan de CH o N con la condición que por lo menos uno de Y¹, Y², Y³ y Y⁴ es N;

R² es halo;

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R² pueden ser los mismos o diferentes;

R³ es amino o hidroxi;

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcanoilo, C₁₋₃alcanoiloxi, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂carbamoilo, C₁₋₃alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₃alcoxicarbonilo, N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂sulfamoilo; y

p es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R⁴ pueden ser los mismos o diferentes;

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

En esta especificación el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₃alquilo" y "C₁₋₆alquilo" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo, hexilo, heptilo y *t*-butilo. No obstante, las referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propilo' son específicas de la versión de cadena recta únicamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como 'isopropil' son específicos de la versión de cadena ramificada

54



únicamente. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde sustituyentes opcionales se eligen de "uno o más" grupos, hay que entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se seleccionan de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se seleccionan de dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden ser, a menos que se especifique lo contrario, carbono o nitrógeno enlazado, en donde un átomo de azufre del anillo puede oxidarse en forma opcional para formar el S-óxido(s). Preferiblemente un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno los cuales pueden, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse a carbono o nitrógeno, en donde un átomo de azufre del anillo puede oxidarse en forma opcional para formar S-óxido(s). Ejemplos y valores apropiados del término "heterociclilo" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinoilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazolilo, pirrolotienilo, imidazotienilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, quinolilo, quinazolinilo, y 1-isoquinolonilo.

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos de los cuales



por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse a carbono o nitrógeno, en donde un grupo CH_2 puede reemplazarse en forma opcional por un $\text{C}(\text{O})$, y en donde un átomo de azufre del anillo puede oxidarse en forma opcional para formar el S-óxido(s). Preferiblemente un "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros los cuales pueden, a menos que se especifique lo contrario, enlazarse a carbono o nitrógeno, en donde un grupo CH_2 puede reemplazarse en forma opcional por un $\text{C}(\text{O})$, y en donde un átomo de azufre del anillo puede oxidarse en forma opcional para formar S-óxido(s). Ejemplos y valores apropiados del término "grupo heterocíclico" son pirrolidinilo, 2-pirrolidonil 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-triazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxazolidonilo, 5,6-dihidro-uracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, ftalamido, isoindolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, 3-pirrolinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, piridonilo, quinolonilo, pirimidonilo y 1-isoquinolinilo.

Un grupo "arilo" es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

Un ejemplo de " C_{1-6} alcan iloxi" es acetoxi. Ejemplos de " C_{1-}

57 ~~12~~

C_{1-6} alcoxicarbonilo", " C_{1-6} alcoxicarbonilo" y C_{1-4} alcoxicarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Ejemplos de C_{2-6} alquinilo son etinilo y 2-propinilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, propoxi y *t*-butoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilamino" y C_{1-3} alcanoilamino incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a" en donde a es 0 a 2" incluyen C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-3} alquilS(O)_a, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcanoilo", " C_{1-6} alcanoilo" y C_{1-4} alcanoilo incluyen C_{1-3} alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)amino" y *N*-(C_{1-3} alquil)amino incluyen metilamino, etilamino, propilamino y butilamino. Ejemplos de "*N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino" y *N,N*-(C_{1-2} alquil)₂amino incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino, di-(*N*-butil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de " C_{2-3} alquenilo" y " C_{2-6} alquenilo" son C_{2-3} alquenilo e incluyen vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)sulfamoilo" son *N*-(C_{1-3} alquil)sulfamoilo, *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" y "*N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo" son *N,N*-(C_{1-3} alquil)₂sulfamoilo, *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo" y "*N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo" son *N*-(C_{1-4} alquil)carbamoilo, *N*-(C_{1-3} alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo" son *N,N*-(C_{1-4} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-2} alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo" incluyen piperidin-1-ilmetilo, piperidin-1-iletilo, piperidin-1-ilpropilo, piridilmetilo, 3-morfolinopropilo, 2-morfolinoetilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico) C_{1-6} alcoxi" incluyen (grupo heterocíclico)metoxi, (grupo heterocíclico)etoxi y (grupo heterocíclico)propoxi. Ejemplos de "aril C_{1-6} alquilo" incluyen bencilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo. Ejemplos de "ariloxi" incluyen fenoxi y naftiloxi. Ejemplos de " C_{3-6} cicloalquilo" incluyen ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de " C_{3-6} cicloalquil C_{1-6} alquilo" incluyen ciclopropilmetilo y 2-ciclohexilpropilo. Ejemplos de " C_{1-}

58



“alcoxicarbonilamino” incluyen metoxicarbonilamino y t-butoxicarbonilamino.

En esta especificación se usan términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad tal como arilC₁₋₆alquilo. Tales términos tienen que interpretarse como se entiende por una persona experta en el arte. Por ejemplo arilC₁₋₆alquilo comprende C₁₋₆alquilo sustituido por arilo y tal grupo incluye bencilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo.

Una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido acético, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, que es suficientemente acídica es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporcione un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en la forma de un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C₃₋₆cicloalcoxicarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo;

59

~~2~~
7

ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetil por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se descomponen para producir el grupo hidroxilo original. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman un éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquylcarbonato), dialquylcarbamoilo y *N*-(*N,N*-dialquylaminoetil)-*N*-alquylcarbamoilo (para producir carbamatos), *N,N*-dialquylaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno del anillo mediante un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo.

Un valor apropiado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una *N*-C₁₋₆alquil- o *N,N*-di-C₁₋₆alquylamida tales como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetilo, *N*-etil-*N*-metilo o *N,N*-dietilamida.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (*E*- y *Z*-isómeros), y hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora de HDAC.

La invención se refiere a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de HDAC.

Valores adicionales de Anillo A, Anillo B, R¹, R², R³, R⁴, m, n y p son los siguientes. Tales valores pueden usarse donde se considere apropiado

0
6

con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones de incorporaciones definidas en las líneas anteriores o más adelante.

Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G.

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b]pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo o triazin-6-ilo; en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G.

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, furan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, triazol-1-ilo o 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G.

Anillo A es un piridilo, pirimidilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, tienilo, pirazinilo, tiazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo.

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo ó 1,2,4-triazolilo.

Anillo B es tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo.

Anillo B es tienilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo.

Anillo B es tienilo o piridilo.

Anillo B es tienilo o piridilo en donde tanto el tienilo como el piridilo

19

se unen al Anillo A en la posición 2 del anillo tienilo o piridilo y al grupo amida de fórmula (I) en la posición 5 del anillo tienilo o piridilo.

R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-3} alcanoiloxi, N -(C_{1-3} alquil)amino, N,N -(C_{1-3} alquil) $_2$ amino, C_{1-3} alcanoilamino, N -(C_{1-3} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-3} alquil) $_2$ carbamoilo.

R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi.

R^1 es halo, amino, metilo o metoxi.

R^1 es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo un grupo (D-E-); en donde R^1 , incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo,

29

N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo o N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente de C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{2-8} alquinilo, C_{1-8} alcanoilo, C_{1-8} alquilsulfonilo, C_{1-8} alcoxicarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-8} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-8} alquil)carbamoilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde G, J y K puede sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquil C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde D, D' y D" pueden sustituirse en forma opcional en carbono por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O) $_n$, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2; y

63

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo.

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de ciano, hidroxi, C₁₋₆alquilo un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-) puede sustituirse en forma opcional por uno o más V;

V es ciano, hidroxi o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de ciano, C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi;

G y K se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G y K puede sustituirse en forma opcional por uno o más Q;

Q es ciano, hidroxi, oxo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de arilo, arilC₁₋₆alquilo o grupo heterocíclico; en donde D, D' y D" puede sustituirse en forma opcional por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse en forma opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-; en donde R^a se selecciona de hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2; y

F y F' se seleccionan independientemente de nitro, hidroxi, C₁₋

64

alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino ó C₁₋₆alcoxycarbonilo;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes.

m es 0, 1, o 2; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes.

m es 0 ó 1.

m es 0.

m es 1.

R² es halo.

R² es fluoro o cloro.

R² es fluoro.

n es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R² pueden ser los mismos o diferentes.

n es 0 ó 1.

n es 0.

n es 1.

R³ es amino o hidroxí.

R³ es amino.

R³ es hidroxí.

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo.

R⁴ es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

R⁴ es halo.

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R⁴ pueden ser los mismos o diferentes.

p es 0 ó 1.

p es 0.

p es 1.

Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención se proveen compuestos de la fórmula (I) (como se describe más arriba) en donde:

Anillo A es un piridilo, indolilo, pirimidilo, morfolinilo, piperidinilo,

65

piperazinilo, piridazinilo, tienilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, o furanilo;

Anillo B es tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo;

R^1 es halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-3} alcanoiloxi, N -(C_{1-3} alquil)amino, N,N -(C_{1-3} alquil) $_2$ amino, C_{1-3} alcanoilamino, N -(C_{1-3} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es fluoro o cloro;

n es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^2 pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es amino o hidroxilo;

R^4 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo; y

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) (como se describe más arriba) en donde:

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo ó 1,2,4-triazolilo;

Anillo B es tienilo o piridilo;

R^1 es halo, amino, metilo o metoxi;

m es 0, 1, ó 2; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es fluoro;

n es 0 ó 1;

R^3 es amino;

R^4 es halo; y

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) (como se describe más arriba) en donde:

Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G;

Anillo B es tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo;

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

79

W y Z se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente de C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₂₋₈alquinilo, C₁₋₈alcanoilo, C₁₋₈alquilsulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G, J y K pueden sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde D, D' y D" puede sustituirse en forma opcional por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado

68

de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $OC(O)N(R^a)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_n$, $-SO_2N(R^a)-$, $-N(R^a)SO_2-$; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es fluoro o cloro;

n es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^2 pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es amino o hidroxilo;

R^4 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo; y

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I) (como se describe más arriba) en donde:

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, furan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, triazol-1-ilo o 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo en donde si Anillo A contiene una fracción $-NH-$, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo

69

seleccionado de G;

Anillo B es tienilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo;

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de ciano, hidroxilo, C₁₋₆alquilo o un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V;

V es ciano, hidroxilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de ciano, C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi;

G y K se seleccionan independientemente de C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₂₋₈alquinilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G y K pueden sustituirse en forma opcional por uno o más Q;

Q es ciano, hidroxilo, oxo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (D''-E''-); en donde Q, incluido el grupo (D''-E''-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D'' se seleccionan independientemente de arilo, arilC₁₋₆alquilo o grupo heterocíclico; en donde D, D' y D'' pueden sustituirse en forma opcional por uno o más F; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse en forma opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente de -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n; en donde R^a se selecciona de hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de nitro, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino o C₁₋₆alcoxycarbonilo;

m es 0, 1, ó 2; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes;

R^2 es fluoro;

n es 0 ó 1;

R^3 es amino;

R^4 es halo; y

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

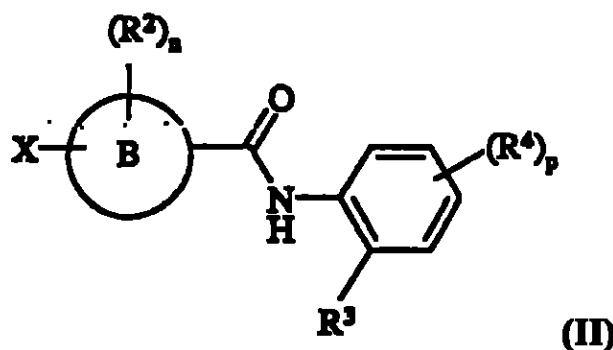
En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

En otro aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable (en donde Anillo A, Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n y p son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en fórmula (I)).

En un aspecto adicional de la invención, compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos o su sal farmacéuticamente aceptable.

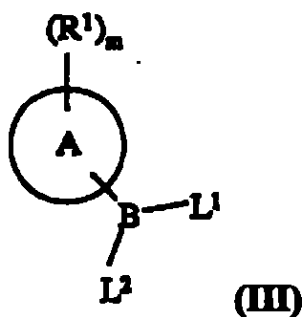
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, proceso que (en donde Anillo A, Anillo B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n y p son, a menos que se especifique lo contrario, como se define en fórmula (I)) comprende:

(a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)



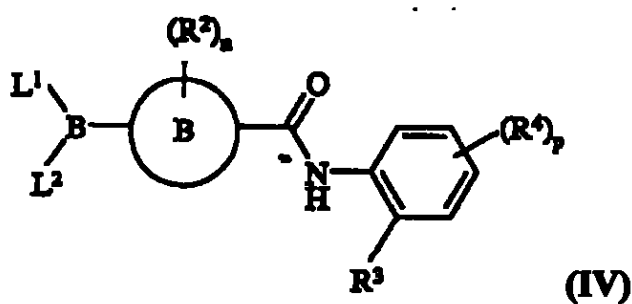
en donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)

71
X

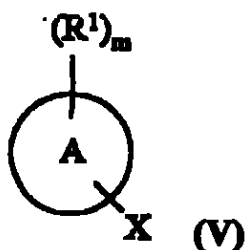


en donde L^1 y L^2 son ligandos;

(b) La reacción de un compuesto de la fórmula (IV)

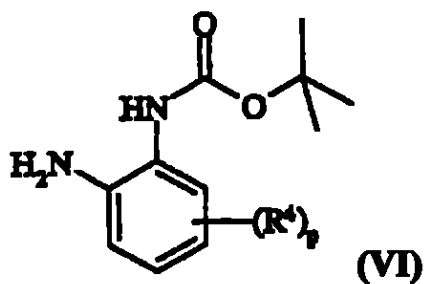


en donde L^1 y L^2 son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)



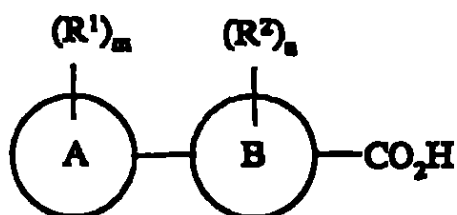
en donde X es un grupo reactivo; o

(c) La reacción, en la presencia de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio, de un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)

727



(VII)

y, seguidamente, si es necesario:

i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o

ii) retirar cualesquiera grupos protectores;

Procesos (a), (b) o (c) pueden llevarse a cabo en la presencia de una base. Una base apropiada para el proceso (a), (b) o (c) es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o un alcóxido de metal tal como etóxido de sodio;

Un grupo reactivo apropiado X es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi, ariloxi o sulfonyloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi o tolueno-4-sulfonyloxi. Las reacciones se llevan convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo un alcohol o éster tales como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. Las reacciones se llevan convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 80°C;

73
A

Un valor apropiado para los ligandos L^1 y L^2 que están presentes en el átomo de boro incluyen, por ejemplo, un ligando hidroxilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} alquilo, por ejemplo un ligando hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Alternativamente los ligandos L^1 y L^2 pueden enlazarse de tal modo que, junto con el átomo de boro al cual se unen, forman un anillo. Por ejemplo, L^1 y L^2 juntos pueden definir un grupo oxi-(C_{2-4})alquilen-oxi, por ejemplo un grupo oxietilenoxi u oxitrimetilenoxi tal que, junto con el átomo de boro al cual se unen, forman un grupo éster de ácido bórico cíclico;

Procesos (a) o (b) pueden llevarse a cabo en la presencia de un catalizador. Un catalizador apropiado para proceso (a) o (b) incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como un catalizador de paladio(0), paladio(II), níquel(0) o níquel(II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), cloruro de níquel(II), bromuro de níquel(II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II). Además, puede agregarse convenientemente un iniciador de radical libre, por ejemplo un compuesto azo tal como azo(bisisobutironitrilo).

Se observará que algunos de los diferentes sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse por modificaciones convencionales de grupo funcional antes o inmediatamente después de los procesos ya mencionados, y como tales se incluyen en el aspecto de procesos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente mediante una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las 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, haluros

de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (tal 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 calefacción; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se observará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger grupos sensibles cualesquiera en los compuestos. Los casos en donde es necesaria o deseable la protección y métodos apropiados para la protección son conocidos por las personas expertas en el arte. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por consiguiente, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo pueden retirarse por ejemplo, por 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 ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido

trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-en-carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado 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. Por consiguiente, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede 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 puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio en carbón.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-en-carbón.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico.

Análisis Biológicos

Los siguientes análisis pueden usarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de HDAC, como

6
x

inhibidores *in vitro* de histona desacetilasas acumuladas de extractos nucleares preparados de la estirpe celular del cáncer cervical humano HeLa, como inhibidores *in vitro* de HDAC1 humana recombinante producida en células de insecto Hi5, y como inductores *in vitro* de acetilación de Histona H3 en células enteras

(a) Análisis de Enzima *In Vitro* de Histona Desacetilasas Acumuladas

Inhibidores de HDAC se cribaron contra histona desacetilasas acumuladas de extractos nucleares preparados de la estirpe celular de cáncer cervical humano HeLa.

Los análisis de desacetilasa se llevaron a cabo en una reacción de 40 μ l. Se mezclaron 2.5 μ g de extrato nuclear diluido en 15 μ l de tampón de reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$) se mezclaron con tampón solo (5 μ l) o con tampón que contenía compuesto (5 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregaron a la reacción 25 μ M de sustrato fluor-de-lys (Biomol) diluido en 20 μ l de tampón y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción por la adición de un volumen igual (40 μ l) de revelador fluor-de-lys (Biomol) que contenía tricostatina A a 2 μ M. Se dejó desarrollar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se midió la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 360 nM y una longitud de onda de emisión de 465 nM. Se determinaron los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC preparando curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración de inhibidor que producía una disminución del 50% en la señal máxima (sin control de inhibidor).

(b) Análisis de Enzima *In Vitro* de HDAC1 recombinante

Los inhibidores de HDAC se cribaron contra HDAC1 humana recombinante producida en células de insecto Hi5. La enzima se clonó con un marcador FLAG en el extremo C del gen y se purificó de afinidad usando agarosa Anti-FLAG M2 de SIGMA (A2220).

Los análisis de desacetilasa se llevaron a cabo en una reacción de 50 μ l. Se mezclaron 75ng de enzima diluida en 15 μ l de tampón de reacción

(25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) o bien con tampón solo (5 μ l) o bien tampón que contenía compuesto (10 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se agregaron a la reacción 50 μ M de sustrato fluor-de-lys (Biomol) diluido en 25 μ l de tampón y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción mediante la adición de un volumen igual (50 μ l) de revelador fluor-de-lys (Biomol) que contenía tricostatina A a 2 μ M. Se dejó desarrollar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se midió la fluorescencia en una longitud de onda de excitación de 360 nM y una longitud de onda de emisión de 465 nM. Se determinaron los valores IC₅₀ para inhibidores de enzima HDAC preparando curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración de inhibidor que producía una disminución del 50% en la señal máxima (sin control de inhibidor).

(c) Análisis de Enzima *In Vitro* de actividad de Histona Desacetilasa en células enteras

Acetilación de Histona H3 en células enteras usando inmunohistoquímica y análisis usando el Cellomics arrayscan. Se sembraron células A549 en placas de 96 pozos a 1×10^4 células/pozo, y se dejaron adherir durante la noche. Se trataron con inhibidores durante 24 horas y luego se fijaron en 1.8% formaldehído en solución salina tamponada tris (TBS) por una hora. Las células se permeabilizaron con metanol helado durante 5 minutos, se enjuagaron en TBS y luego se bloquearon en TBS 3% leche en polvo con bajo contenido de grasa por 90 minutos. A continuación las células se incubaron con anticuerpos policlonales específicos de la histona H3 acetilada H3 (Upstate #06-599) diluida 1 en 500 en TBS 3% leche durante una hora. Las células se enjuagaron tres veces en TBS y, a continuación, se incubaron con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (Molecular Probes #A11008) & Hoechst 333542 (1 μ g/ml) (Molecular Probes #H3570) en TBS 1% albúmina sérica bovina (Sigma #B6917) durante una hora. El anticuerpo no ligado se retiró mediante tres enjuagues con TBS y, luego del

8
7

enjuague final, se agregaron 100 μ l de TBS a las células y las placas se sellaron usando el Cellomics arrayscan.

Se determinaron los valores EC_{50} para inhibidores de HDAC preparando curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración de inhibidor que producía una disminución del 50% en la señal máxima (control de compuesto de referencia - trichostatina A (Sigma)).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con el cambio estructural, como es de esperar, en general la actividad que poseen los compuestos de la fórmula (I), puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas anteriores (a), (b y (c):-

Prueba (a) IC_{50} en el rango, por ejemplo, $<50.0 \mu M$;

Prueba (b): IC_{50} en el rango, por ejemplo, $< 2.5 \mu M$;

Prueba (c): EC_{50} en el rango, por ejemplo, $< 9.0 \mu M$;

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración local como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general, las composiciones anteriores pueden prepararse en una forma convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el rango 5-5000 mg por m^2 de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y esto provee normalmente 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 se variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la posología óptima puede determinarse por el profesional que está tratando a cualquier paciente particular.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, son inhibidores efectivos del ciclo celular (agentes antiproliferación celular), propiedad que se cree que se deriva de sus propiedades inhibitorias de HDAC. Creemos asimismo que los compuestos de la presente invención pueden estar involucrados en la inhibición de angiogénesis, activación de apoptosis y diferenciación. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas solo o en parte por enzimas HDAC, es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar la proliferación de células neoplásicas caracterizada por la inhibición de enzimas HDAC, es decir, los compuestos pueden emplearse para producir un efecto antiproliferativo mediado solo o en parte por la inhibición de HDACs.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (antiproliferación celular) en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibidor del ciclo celular (antiproliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que

comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, para uso en el tratamiento de cáncer.

En un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en cáncer pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma y leucemia.

En un aspecto adicional de la presente invención se provee un método de tratar cáncer pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma y leucemia, en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba.

Los cánceres que son susceptibles de tratamiento con la presente invención incluyen cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático y cervical, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de los ovarios, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón [incluidos cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) y cáncer pulmonar microcítico (SCLC)], cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, cáncer renal, linfoma y leucemia.

2

Se espera adicionalmente que un compuesto de la presente invención poseerá actividad contra enfermedades de proliferación celular en un amplio rango de otros estados patológicos incluidas leucemias, trastornos fibroproliferativos y diferenciativos, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, aterosclerosis, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda y crónica, enfermedades óseas y enfermedades oculares con proliferación vascular retinal.

Se provee además un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, para uso en un método de tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgica/atópicas.

En particular un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, se provee para uso en un método de tratar inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tubo digestivo (especialmente enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel, (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis psoriática, artritis asociada con colitis ulcerativa), neuropatías relacionadas con SIDA, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis, y hepatitis aguda y crónica (viral, bacteriana o tóxica).

Se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En particular, un compuesto de la fórmula (I), o su sal

23

farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, se provee para uso como un medicamento en el tratamiento de inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tubo digestivo (especialmente enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel, (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis psoriática, artritis asociada con colitis ulcerativa), neuropatías relacionadas con SIDA, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis, y hepatitis aguda y crónica (viral, bacteriana o tóxica).

Se provee además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, como se define líneas más arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgica/atópicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Como se indica más arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad de proliferación celular particular se variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando. Se prevé una dosis en el rango, por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

La actividad inhibidora de HDAC definida en las líneas anteriores puede aplicarse como una terapia única o puede involucrar, además de un compuesto de la invención, una o más de las demás sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es una práctica normal usar una combinación de formas diferentes de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro

X
8

componente(s) de tal tratamiento conjunto, adicional al tratamiento inhibidor del ciclo celular definido líneas más arriba, puede(n) ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antineoplásicos:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que operan por los mismos o diferentes mecanismos de los definidos más arriba en el texto, por ejemplo inhibidores de cinasa dependiente de ciclina (CDK), en particular inhibidores de CDK2;
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo megestrol acetato), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogéstógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas LHRH y antagonistas (por ejemplo acetato de goserelina, luprolide), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasteride), agentes anti-invasivos (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador del plasminógeno tipo urocinasa) e inhibidores de la función de factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos; tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa);
- (iii) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, análogos de purina y adenosina, citarabina); antibióticos antineoplásicos (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza nitrogenada,

melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan);

(iv) agentes antiangiogénicos que operan por mecanismos diferentes de los definidos líneas más arriba (por ejemplo tirosina cinasas de receptor como Tie-2, inhibidores de angioestatina de función de integrina $\alpha\beta3$, razoxin, talidomida), e incluidos agentes de señalización vascular; y

(v) agentes de diferenciación (por ejemplo, ácido retinoico y vitamina D).

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define líneas más arriba y una sustancia adicional antineoplásica como se define líneas más arriba para el tratamiento conjunto de cáncer.

Aparte de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales o se ésteres hidrolizables *in vivo* o sus amidas farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacéuticas 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.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los cuales, generalmente:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango 17 a 25°C y bajo una atmósfera de gas inerte tal como argón, a menos que se especifique lo contrario;

(ii) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria *in vacuo* y los procedimientos de desarrollo se llevaron a cabo después del retiro de sólidos residuales mediante filtración;

(iii) cromatografía de columna (por el procedimiento de destello) y

26

cromatografía en líquido con presión media (MPLC) se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) sílice de fase reversa obtenido de E. Merck, Darmstadt, Alemania o cromatografía en líquido con alta presión (HPLC) se efectuó en sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna de fase reversa preparativa Dynamax C-18 60Å;

(iv) los rendimientos, donde se dan, no son necesariamente el máximo obtenible;

(v) En general, las estructuras de los productos finales de la fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (NMR) y/o técnicas de espectros de masas; los datos de espectro de masa con bombardeo de átomos rápidos (FAB) se obtuvieron usando un espectrómetro de plataforma y, donde se consideró apropiado, se recolectaron datos de iones positivos o datos de iones negativos; los valores de desplazamiento químico NMR se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron usando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 que funcionaba con una fuerza de campo de 400 MHz, espectrómetro Varian Gemini 2000 que funcionaba con una fuerza de campo de 300MHz o un espectrómetro Bruker AM300 que funcionaba con una fuerza de campo de 300MHz]; se usaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio;

(vi) por lo general los intermedios no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó mediante cromatografía, (HPLC), análisis infra-rojo (IR) o NMR;

(vii) los puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron usando un aparato automático de punto de fusión Mettler SP62 o un aparato en baño de aceite; puntos de fusión de los productos finales de la fórmula (I) se determinaron luego de la cristalización de un disolvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, sólo o en mezcla;

(viii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:-

87

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1

N2-(2-Aminofenil)-5-(piridin-3-il)tiofen-2-carboxamida

N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-3-il)tiofen-2-carboxamida

(Método 1; 70 mg, 0.177 mmol), 1,4-dioxano (0.67 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano (0.67 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* el diclorhidrato del compuesto del título (40 mg, 62%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 7.36 (m, 2H); 7.49 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 296.

Ejemplo 2

N2-(2-Aminofenil)-5-(piridin-4-il)tiofen-2-carboxamida

N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-4-il)tiofen-2-carboxamida

(Método 2; 118 mg, 0.298 mmol), 1,4-dioxano (1.1 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano (1.1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* el diclorhidrato del compuesto del título (82mg, 75%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.87 (d, 2H), 10.92 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 296.

Ejemplo 3

N3-(2-Aminofenil)-6-(piridin-4-il)nicotinamida

N3-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(piridin-4-il)nicotinamida (Método 4;

65 mg, 0.17 mmol), 1,4-dioxano (0.63 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano (0.63 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con iso-hexano. El sólido resultante se disolvió en solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 10 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 51%). Espectro NMR: (CDCl_3) 3.92 (br s, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.78 (d, 2H), 9.24 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 291.

Ejemplo 4

N3-(2-Aminofenil)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida

Una solución de 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6; 104 mg, 0.5 mmol) en DMF (1.6 ml)) se agregó a ácido 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)nicotínico, (CAS 281232-20-0) (95 mg, 0.5 mmol) seguido por cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio (Método 7, 138 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se retiró *in vacuo* y el residuo resultante se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Los extractos orgánicos de concentraron a la mitad y se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con una gradiente creciente de acetonitrilo en agua (que contenía 0.1% (v/v) ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto del título como su trifluoroacetato (38 mg, 24%); Espectro NMR (DMSO-d_6) 6.71 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 281.

Ejemplo 5

89

N2-(2-Aminofenil)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida**N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida**

(Método 8, 186 mg, 0.47 mmol) se desprotegió como Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 96%); Espectro NMR (DMSO- d_6): 7.39 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.77 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 296.

Ejemplo 6**N-(2-Aminofenil)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida**

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida (Método 9; 40 mg, 0.10 mmol), 1,4-dioxano (1 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título *trisclorhidrato* (16 mg, 40%); Espectro NMR (DMSO- d_6): 7.36 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.75 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 291.

Ejemplo 7**N-(2-Aminofenil)-2,3'-bipiridin-5-carboxamida**

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-2,3'-bipiridin-5-carboxamida (Método 10; 145 mg, 0.37 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. A continuación el sólido se disolvió en agua y se basificó a pH 10 usando 28% hidróxido de amonio acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título (33 mg, 31%); Espectro NMR: (DMSO- d_6): 5.00 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.36 (s,

90

1H), 9.85 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 291.

Ejemplo 8

N-(2-Aminofenil)-6-(3-furil)nicotinamida

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(3-furil)nicotinamida (Método 12; 200 mg, 0.5 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. A continuación el sólido se disolvió en agua y se basificó a pH 10 usando 28% hidróxido de amonio acuoso. El precipitado resultante se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título (87 mg, 62%); Espectro NMR: (DMSO- d_6): 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 280.

Ejemplo 9

N-(2-Aminofenil)-6-(morfolino-4-il)nicotinamida

A una solución de ácido 6-(4-morfolino)nicotínico (250 mg, 1.2 mmol) y 1-(N-t-butiloxycarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6; 250 mg, 1.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó N-metilmorfolina (0.15 ml, 1.4 mmol) y 2,4-dimetoxi-6-clorotriazina (246 mg, 1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-5%). El producto obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (2.5 ml) y la solución se trató con una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2.4 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se redisolvió en solución 2M hidróxido de sodio. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de

magnesio y se evaporaron para proporcionar el producto crudo. Éste se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-20%) para producir el compuesto del título (118 mg, 33%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 3.59 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.45 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 299.

Ejemplo 10

N-(2-Aminofenil)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridin-5-carboxamida
t-Butil 5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil]-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridin-1'(2'*H*)-carboxilato (Método 13; 1.98 g, 4 mmol), 1,4-dioxano (40 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (40 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título como su *trisclorhidrato* (1.30 g, 81%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 2.85 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 10.80 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 295.

Ejemplo 11

N-(2-Aminofenil)-1'-benzil-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridin-5-carboxamida

A una suspensión de sal N-(2-aminofenil)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridin-5-carboxamida *trisclorhidrato* (Ejemplo 10; 100 mg, 0.25 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregó trietilamina (0.34 ml, 2.5 mmol) y la solución se agitó a temperatura de la sala durante 10 minutos. Se agregaron bromuro de bencilo (0.03 ml, 0.25 mmol) y yoduro de potasio (83 mg, 0.5 mmol) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 18 horas. La solución enfriada se purificó usando una columna SCX-2, eluyendo con una solución 2M de amoníaco en metanol. El residuo resultante se purificó aún más por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano

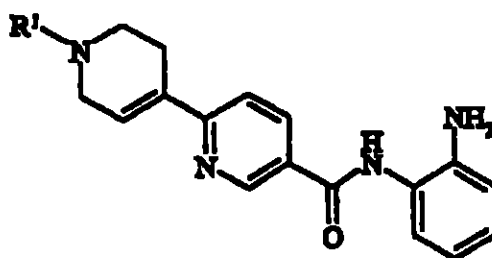
Handwritten signature and "92"

(0-20%) para producir el compuesto del título (21 mg, 22%); Espectro NMR: (DMSO d_6) 2.60 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 385.

Ejemplo 12

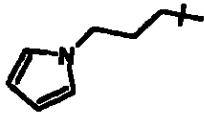
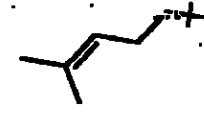
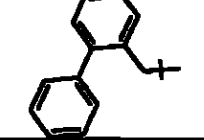
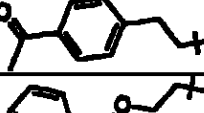
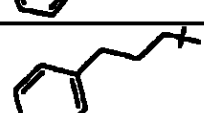
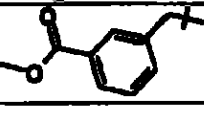
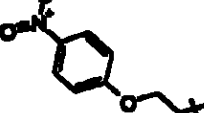
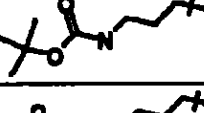
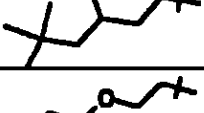
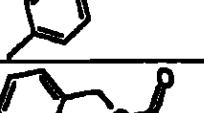
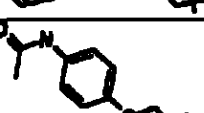
Usando un método análogo al descrito en Ejemplo 11, sal *trisclorhidrato* de N-(2-aminofenil)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'-bipiridin-5-carboxamida (Ejemplo 10) se hizo reaccionar con el material de partida apropiado para producir los compuestos descritos en

Tabla 1

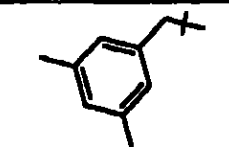
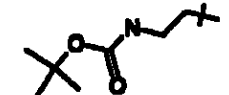
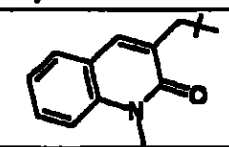
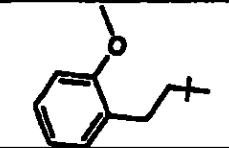
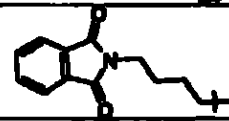
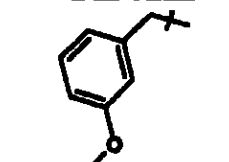
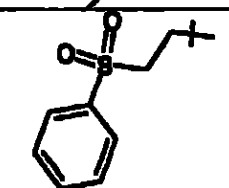
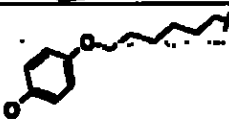
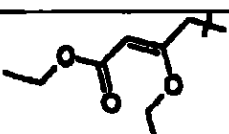
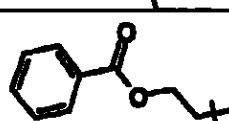
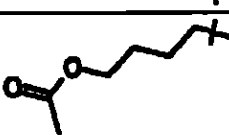
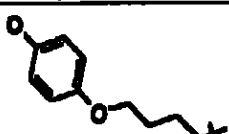
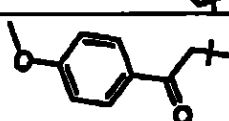


Nota	R ¹	Espectro NMR	Espectro de Masa	Material de Partida
1		(DMSO- d_6): 2.52 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.96 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)	$M+H^+$ 415	
2		(DMSO- d_6): 1.90 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d,	$M+H^+$ 468	Método 39

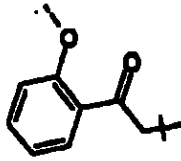
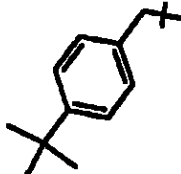
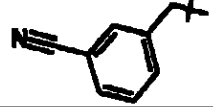
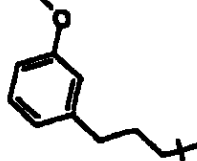
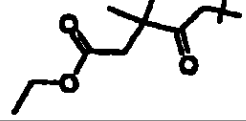
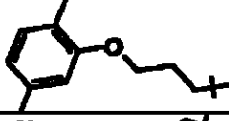
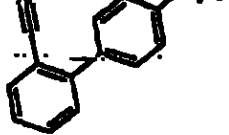
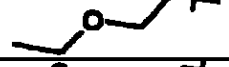
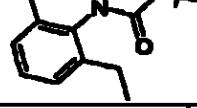
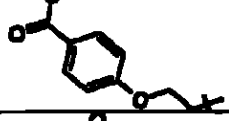
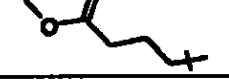
93

		1H), 6.83 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)		
3			M+H ⁺ 402.5	
4			M+H ⁺ 377.5	
5			M+H ⁺ 461.5	
6			M+H ⁺ 441.5	
7			M+H ⁺ 429.5	
8			M+H ⁺ 413.4	
9			M+H ⁺ 443.5	
10			M+H ⁺ 460.5	CAS 13288-06-7
11			M+H ⁺ 452.5	
12			M+H ⁺ 437.5	
13			M+H ⁺ 395.3	
14			M+H ⁺ 421.6	
15			M+H ⁺ 429.5	
16			M+H ⁺ 443.5	
17			M+H ⁺ 472.5	

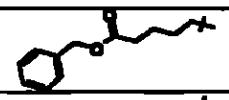
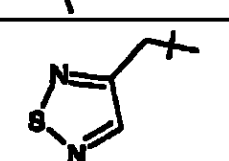
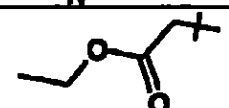
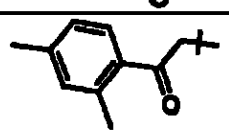
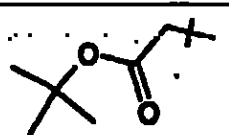
94

18			M+H ⁺ 413.5	
19			M+H ⁺ 423.4	
20			M+H ⁺ 438.5	
21			M+H ⁺ 466.5	CAS 114561- 16-9
22			M+H ⁺ 429.5	
23			M+H ⁺ 457.5	
24			M+H ⁺ 496.5	
25			M+H ⁺ 415.5	
26			M+H ⁺ 463.4	CAS 38798-68- 4
27			M+H ⁺ 487.5	CAS 105589- 66-0
28			M+H ⁺ 451.5	
29			M+H ⁺ 443.5	
30			M+H ⁺ 409.5	
31			M+H ⁺ 459.5	CAS 66619-92- 9
32			M+H ⁺ 443.4	
33			M+H ⁺ 443.3	

15

				
34			M+H ⁺ 441.5	
35			M+H ⁺ 410.5	
36			M+H ⁺ 443.5	
37			M+H ⁺ 465.5	
38			M+H ⁺ 457.5	CAS 3245-55-4
39			M+H ⁺ 486.5	
40			M+H ⁺ 443.5	
41			M+H ⁺ 367.3	
42			M+H ⁺ 409.5	
43			M+H ⁺ 484.5	
44			M+H ⁺ 437.4	
45			M+H ⁺ 407.5	
46			M+H ⁺ 404.5	
47			M+H ⁺ 473.5	CAS 56850-91-0
48			M+H ⁺ 395.5	
49			M+H ⁺ 485.5	

4796

				
50			M+H ⁺ 395.5	
51			M+H ⁺ 393.4	
52			M+H ⁺ 381.3	
53			M+H ⁺ 441.5	
54			M+H ⁺ 409.3	

Ejemplo 13**N-(2-Aminofenil)-6-(4-bencilpiperazin-1-il)nicotinamida****N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(4-bencilpiperazin-1-il)nicotinamida**

(Método 41; 70 mg, 0.14 mmol) se agitó con una solución 2M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml) durante 24 horas. El precipitado resultante se extrajo por filtración, se lavó con éter y se disolvió en agua. La solución se basificó a pH 10 usando 28% hidróxido de amonio acuoso. El precipitado resultante se extrajo por filtración y se lavó con agua para producir el compuesto del título (30 mg, 55%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.43 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 4.84 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 388.

Ejemplo 14**N-(2-Aminofenil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida**

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(piperazin-1-il)nicotinamida (Método 42; 226 mg, 0.45 mmol) se agitó con una solución 2M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (8 ml) por 2 horas. El precipitado resultante se extrajo por filtración, se lavó con éter y se basificó usando una solución 2M de

92
/

hidróxido de sodio en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para producir el compuesto del título (66 mg, 49%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 2.79 (t, 4H), 3.55 (t, 4H), 4.88 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ -Boc 298.

Ejemplo 15

N-(2-Aminofenil)-5-(piperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida

A una suspensión de t-Butil-4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil}pirazin-2-il}piperazin-1-carboxilato (Método 15; 195 mg, 0.39 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas antes de diluirse con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración de succión. Este sólido se disolvió en agua y se basificó por la adición de una solución acuosa al 28% de hidróxido de amonio. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (87 mg, 75%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 2.82 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 299.

Ejemplo 16

N-(2-Aminofenil)-5-(4-bencilpiperazin-1-il)pirazin-2-carboxamida A una solución de t-butil [2-({[5-(4-bencilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]carbonil}amino)fenil]carbamato (Método 16; 78 mg, 0.15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas antes de diluirse con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración de succión y se secó bajo una corriente de aire. Este

92

sólido se disolvió en agua (2 ml) y se basificó a pH 10 por la adición de solución de hidróxido de amonio acuoso al 28% (5 gotas). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío, a 60°C, durante 2 horas para proporcionar el compuesto del título como su base libre (42 mg, 72%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.52 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 389.

Ejemplo 17

N-(2-Aminofenil)-2-piperazin-1-ilpirimidin-5-carboxamida

A una solución de t-Butil-4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino)carbonil]pirimidin-2-il}piperazin-1-carboxilato (Método 18, 290 mg, 0.58 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 6 horas antes de diluirse con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración de succión y se secó bajo una corriente de aire. Este sólido se disolvió en agua (2 ml) y se basificó a pH 10 por la adición de solución de hidróxido de amonio acuoso al 28% (5 gotas). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío a 60°C durante 2 horas para proporcionar el compuesto del título como su base libre (105 mg, 61%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.75 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.45 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H 297.

Ejemplo 18

N-(2-Aminofenil)-5-piperazin-1-ilpirazin-2-carboxamida trisclorhidrato

A una suspensión de t-butil-4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino)carbonil]pirazin-2-il}piperazin-1-carboxilato (Método 15, 1.21 g, 2.43 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas antes de diluirse con éter dietílico y el

sólido se recogió por filtración de succión y se secó *in vacuo* a 60°C para producir el compuesto del título (1.02g, 87%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3.24 (m, 4H), 4.01 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

Ejemplo 19

N-(2-Aminofenil)-2-[4-(3-anilino-3-oxopropil)piperazin-1-il]pirazin-5-carboxamida

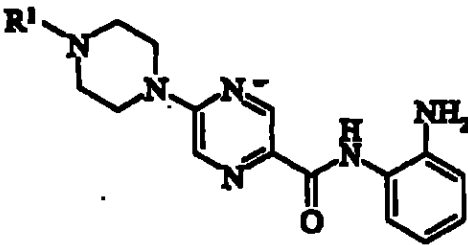
Una mezcla de N-(2-Aminofenil)-5-piperazin-1-ilpirazin-2-carboxamida (Ejemplo 18; 53 mg, 0.18 mmol), 3-cloro-N-fenilpropanamida (34 mg, 0.19 mmol), yoduro de potasio (55 mg, 0.33 mmol) y trietilamina (250 µl, 1.79 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se calentó a 80°C durante 16 horas. Se dejó entonces enfriar la mezcla de reacción antes de verterla en agua. El precipitado se recogió por filtración de succión para producir el compuesto del título como su aducto DMF (10 mg, 11%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.52 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 446.

Ejemplo 20

Usando un procedimiento análogo al descrito para Ejemplo 19, *trisclorhidrato* de N-(2-aminofenil)-5-piperazin-1-ilpirazin-2-carboxamida (Ejemplo 18) se hizo reaccionar con el agente alquilante apropiado a la temperatura y por la duración indicada para producir los compuestos descritos en **Tabla 2**:

221

Tabla 2



Nota	R ¹	Espectro NMR	Espectro de Masa	Condición de Reacción	Material de Partida
1		(DMSO-d ₆) 1.91 (qn, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.74 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H)	M+H ⁺ 472	80°C, 16 horas	Método 39
2		(DMSO-d ₆) 1.62 (qn, 2H), 2.33 (m, 8H), 2.52 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.59	M+H ⁺ 426	80°C, 16 horas	
3		(DMSO-d ₆): 2.64 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.29 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)	M+H ⁺ 419	80°C, 16 horas	

10

Ejemplo 21**N-(2-Aminofenil)-2-[4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il]pirimidin-5-carboxamida**

A una solución de N-(2-aminofenil)-2-piperazin-1-ilpirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 17; 45 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agregó β -bromofenetol ([CAS 589-10-6], 34 mg, 0.17 mmol), trietilamina (210 μ l, 1.51 mmol) y yoduro de potasio (48 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas antes de dejarla enfriar y se vertió en agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración de succión, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título (36 mg, 57%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 2.58 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 3.86 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 8.89 (s, 2H), 9.47 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 419.

Ejemplo 22**N-(2-Aminofenil)-5-(pirrolidin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(pirrolidin-1-il)tiofen-2-carboxamida (Método 21; 62 mg, 0.160 mmol), 1,4-dioxano (0.6 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0.6 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. Una solución del sólido resultante en agua (10 ml) se basificó a pH 14 con una solución 2M de hidróxido de sodio acuoso, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 70%); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.08 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 288.

Ejemplo 23**N-(2-Aminofenil)-5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

201

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxamida (Método 24, 103 mg, 0.257 mmol), 1,4-dioxano (2.0 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2.0 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 70 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. Una suspensión del sólido resultante en agua (20 ml) se basificó a pH 14 con una solución 2M de hidróxido de sodio acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con 2% metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 40%); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.62 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (m, 2H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 302

Ejemplo 24

N-(2-Aminofenil)-5-piperidin-4-iltiofen-2-carboxamida

t-Butil 4-(5-{[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil}-2-tienil) piperidin-1-carboxilato (Método 27, 130 mg, 0.26 mmol) se agitó y se disolvió en 1,4-dioxano (1.0 ml) y se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1.0 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración para producir el clorhidrato. Éste se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución acuosa se basificó con solución de amoníaco acuoso al 28%, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (20 mg, 26%); Espectro NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.51 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 302.

30

Ejemplo 25

N-(2-Aminofenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tiofen-2-carboxamida
t-Butil 4-(5-{[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil}-2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (Método 28, 1.0 g, 2 mmol) se agitó y se disolvió en 1,4-dioxano (7.5 ml) y se agregó una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (7.5 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución acuosa se basificó con solución de amoníaco al 28%, luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (88 mg, 15%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.34 (d, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.36 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 9.61 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 300.

Ejemplo 26**N-(2-Aminofenil)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)tiofen-2-carboxamida**

A una suspensión de N-(2-Aminofenil)-5-piperidin-4-iltiofen-2-carboxamida (Ejemplo 24; 50 mg, 0.14 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agregó trietilamina (0.19 ml, 1.4 mmol) y la solución se agitó a temperatura de la sala durante 10 minutos. Se agregaron bromuro de bencilo (27 mg, 0.16 mmol) y yoduro de potasio (23 mg, 0.14 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-20%) para producir un residuo sólido. Este residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se evaporó para producir el compuesto del título (28 mg, 50%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.82 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.91 (s, 2H) 6.21 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 9.61 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 392

104

Ejemplo 27

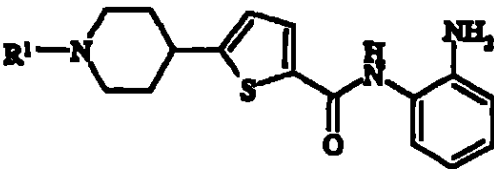
t-Butil {3-[4-(5-[(2-aminofenil)amino]carbonil)-2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]propil}carbamato

A una solución de N-(2-aminofenil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 25; 168 mg, 0.56 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se agregó bromuro de 3-(t-butoxicarbonilamino)propilo (147 mg, 0.62 mmol) y trietilamina (1 ml, 7.2 mmol) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. La solución enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-25%) para producir el compuesto del título (201 mg, 79%); Espectro NMR: (MeOH-d₄) 1.34 (s, 9H), 1.69 (t, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.28 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.65 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 457.

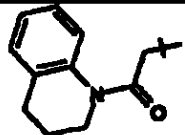
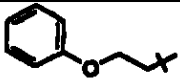
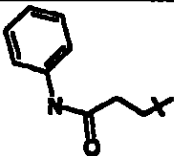
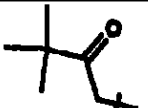
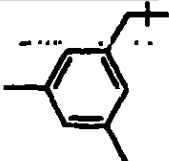
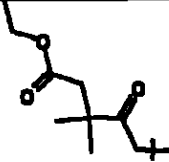
Ejemplo 28

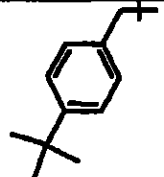
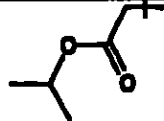
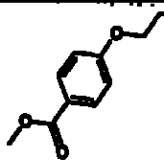
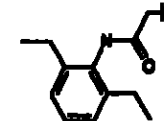
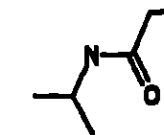
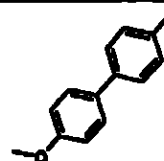
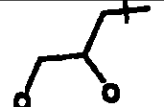
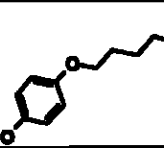
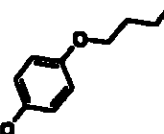
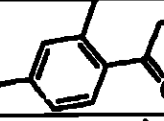
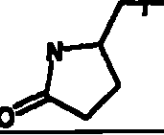
Usando un método análogo al descrito en ejemplo 26, N-(2-aminofenil)-5-(piperidin-4-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 24) se hizo reaccionar con el agente alquilante apropiado a la temperatura adecuada. Los productos crudos se purificaron usando una columna SCX-2, eluyendo con una solución 2M de amoníaco en metanol. El residuo resultante se purificó aún más por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-20%) para producir los compuestos descritos en Tabla 3:

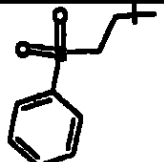
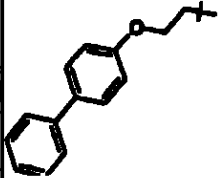
Tabla 3



Nota	R ¹	Espectro NMR	Espectro de Masa	Material de Partida	Temperatura
1		(DMSO-d ₆): 1.15 (m, 2H), 1.55 (m, 2H),	M+H ⁺ 475	Método 39	Ambiente

		1.91 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).			
2		(DMSO-d ₆): 1.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).	M+H ⁺ 422		Ambiente
3		(DMSO-d ₆): 1.68 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.10 (s, 1H).	M+H ⁺ 449		80°C
4			M+H ⁺ 399.6		40°C
5			M+H ⁺ 419.6		40°C
6			M+H ⁺ 471.6		40°C

7			$M+H^+$ 447.7		40°C
8			$M+H^+$ 401.5		40°C
9			$M+H^+$ 479.6	CAS 56850- 91-0	40°C
10			$M+H^+$ 490.7		40°C
11			$M+H^+$ 400.6	CAS 75726- 96-4	40°C
12			$M+H^+$ 497.7	CAS 20854- 61-9	40°C
13			$M+H^+$ 375.5		40°C
14			$M+H^+$ 373.5		40°C
15			$M+H^+$ 399.5		40°C
16			$M+H^+$ 493.7	CAS 105589- 66-0	40°C
17			$M+H^+$ 465.6	CAS 66619- 92-9	40°C
18			$M+H^+$ 447.6		40°C
19			$M+H^+$ 398.5		40°C

20			M+H ⁺ 469.6	CAS 38798- 68-4	40°C
21			M+H ⁺ 497.7	CAS 3351- 60-8	40°C

Ejemplo 29**N-(2-Aminofenil)-5-piperazin-1-il-tiofen-2-carboxamida**

t-Butil 4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil]tien-2-il} piperazin-1-carboxilato (Método 29; 150 mg, 0.30 mmol), 1,4-dioxano (0.45 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0.45 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* para producir el diclorhidrato del compuesto del título. Este sólido se suspendió en diclorometano (5 ml) y la suspensión resultante se trató con 1,1,3,3-tetrametilguanidina (55 µl) para producir una solución transparente. Esta solución se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (5 - 20%) para producir el compuesto del título (83 mg, 92%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 3.03 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.39 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 303.

Ejemplo 30**N-(2-Aminofenil)-5-(4-bencilpiperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida**

Una mezcla de N-(2-aminofenil)-5-(piperazin-1-il)tiofen-2-carboxamida (Ejemplo 29, 80.0 mg, 0.26 mmol), bromuro de bencilo (45.3 mg, 0.26 mmol), trietilamina (50.5 mg, 0.52 mmol) y N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0.5-5%) para producir el compuesto del título (29

2
101

mg, 28%); Espectro NMR (DMSO- d_6) 2.49 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.56 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 9.28 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 393.

Ejemplo 31

N-(2-aminofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Acetato de níquel (II) (70 mg, 0.28 mmol) se agregó a una suspensión agitada de N-(2-nitrofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida (Método 32; 50 mg, 0.14 mmol) en metanol (4 ml) a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (53 mg, 1.4 mmol) durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-25%) para producir el compuesto del título (25 mg, 57%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 2.24 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 3.49 (t, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.43 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 318.5

Ejemplo 32

N-(2-Aminofenil)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

A una solución de N-(2-aminofenil)-2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (Método 34; 100 mg, 0.33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agregó yoduro de potasio (82 mg, 0.49 mmol), bromuro de bencilo (62 mg, 0.36 mmol) y trietilamina (0.46 ml, 3.3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto se aisló usando una columna SCX-2, eluyendo con una solución 2M de amoníaco en metanol. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con $CH_3CN/0.1\%NH_3$ (5-95%) en agua para producir el compuesto del título (63 mg, 49%); Espectro NMR: (DMSO- d_6): 2.50 (s, 4H), 3.50 (s, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (s, 4H),

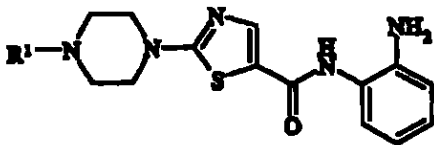
109

8.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 394.

Ejemplo 33

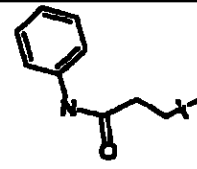
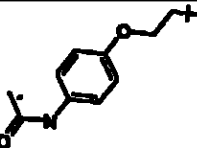
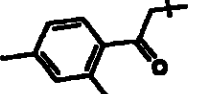
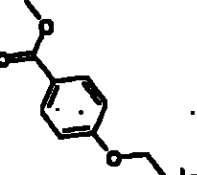
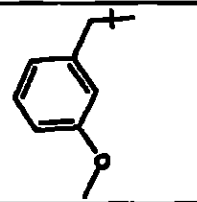
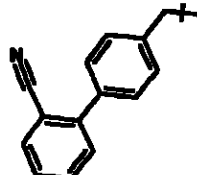
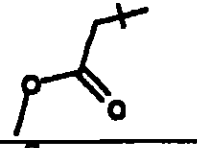
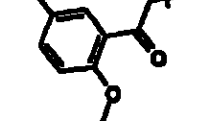
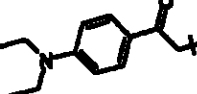
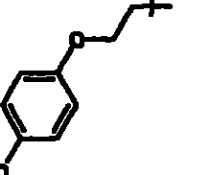
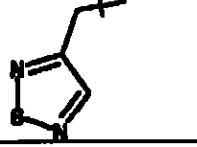
Usando un método análogo al descrito en Ejemplo 32, N-(2-aminofenil)-2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-5-carboxamida (Método 34) se hizo reaccionar con el agente alquilante apropiado, a la temperatura y por la duración indicada para producir los compuestos descritos en Tabla 4:

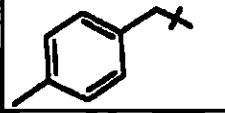
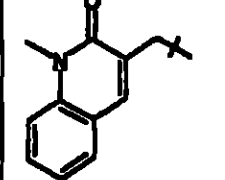
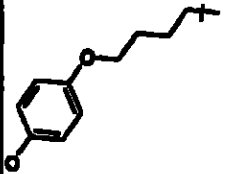
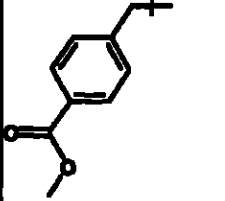
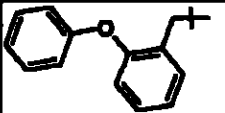
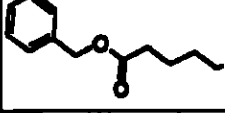
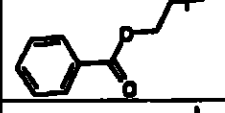
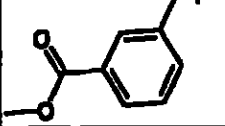
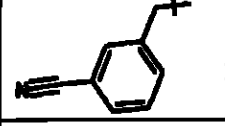
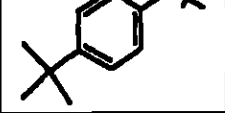
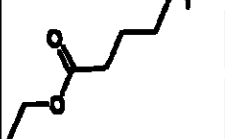
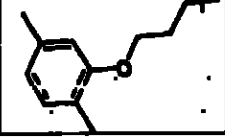
Tabla 4



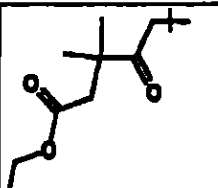
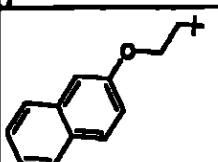
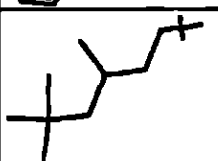
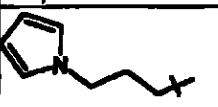
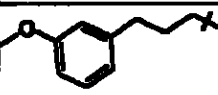
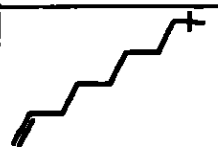
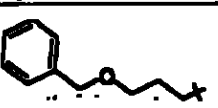
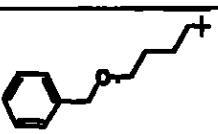
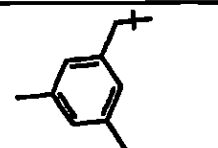
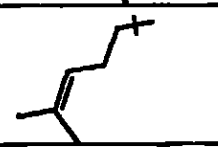
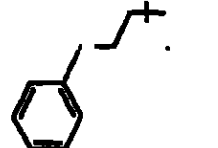
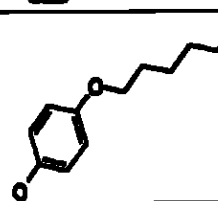
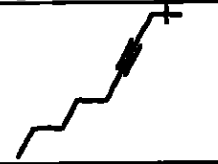
Nota	R ¹	Espectro NMR	Espectro de Masa	Condición de Reacción	Material de Partida
1		(DMSO-d ₆): 1.90 (m, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.72 (t, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.73 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).	M+H ⁺ 477	1 hora a temperature ambiente	Método 39
2		(DMSO-d ₆): 2.63 (s, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.49 (s, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.93 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).	M+H ⁺ 424	48 horas a temperatura ambiente, luego 1 hora a 80°C	

110
11

3		(CDCl ₃): 2.55 (t, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.89 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.73 (s, 2H), 10.12 (s, 1H).	M+H ⁺ 451	48 horas a temperatura ambiente, luego 18 horas a 80°C	
4			M+H ⁺ 481.5	24 horas a 40°C	CAS 57011- 90-2
5			M+H ⁺ 450.5	24 horas a 40°C	
6			M+H ⁺ 482.5	24 horas a 40°C	CAS 56850- 91-0
7			M+H ⁺ 424.4	24 horas a 40°C	
8			M+H ⁺ 495.5	24 horas a 40°C	
9			M+H ⁺ 376.4	24 horas a 40°C	
10			M+H ⁺ 482.3	24 horas a 40°C	
11			M+H ⁺ 493.5	24 horas a 40°C	
12			M+H ⁺ 440.4	24 horas a 40°C	
13			M+H ⁺ 402.4	24 horas a 40°C	

14			$M+H^+$ 413.4	24 horas a 40°C	
15			$M+H^+$ 408.5	24 horas a 40°C	
16			$M+H^+$ 475.5	24 horas a 40°C	CAS 114561- 16-9
17			$M+H^+$ 468.5	24 horas a 40°C	CAS 66619- 92-9
18			$M+H^+$ 452.4	24 horas a 40°C	
19			$M+H^+$ 486.5	24 horas a 40°C	
20			$M+H^+$ 494.5	24 horas a 40°C	
21			$M+H^+$ 452.4	24 horas a 40°C	
22			$M+H^+$ 452.4	24 horas a 40°C	
23			$M+H^+$ 419.4	24 horas a 40°C	
24			$M+H^+$ 450.5	24 horas a 40°C	
25			$M+H^+$ 432.4	24 horas a 40°C	
26			$M+H^+$ 466.5	24 horas a 40°C	CAS 3245-55- 4

112
2
X

27			$M+H^+$ 474.5	24 horas a 40°C	
28			$M+H^+$ 474.5	24 horas a 40°C	
29			$M+H^+$ 430.5	24 horas a 40°C	
30			$M+H^+$ 411.5	24 horas a 40°C	
31			$M+H^+$ 452.4	24 horas a 40°C	
32			$M+H^+$ 414.5	24 horas a 40°C	
33			$M+H^+$ 452.5	24 horas a 40°C	
34			$M+H^+$ 466.5	24 horas a 40°C	
35			$M+H^+$ 422.4	24 horas a 40°C	
36			$M+H^+$ 386.5	24 horas a 40°C	
37			$M+H^+$ 422.4	24 horas a 40°C	
38			$M+H^+$ 496.5	24 horas a 40°C	CAS 105589- 66-0
39			$M+H^+$ 412.5	24 horas a 40°C	

C
11

Preparación de los Materiales de Partida

Los materiales de partida para los ejemplos anteriores se obtienen en el comercio o se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida usados en las reacciones anteriores.

Método 1

N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-3-il)tiofen-2-carboxamida
N2-(2-t-Butoxicarboilaminofenil)-5-bromotiofen-2-carboxamida (Método 3; 200 mg, 0.50 mmol), ácido piridin-3-bórico (74 mg, 0.60 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (5 mg, 0.005 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio (3 ml) se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 72 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (2%) para producir el compuesto del título (90 mg, 46%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H), 7.16 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.63 (br, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 396.

Método 2

N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-4-il)-tiofen-2-carboxamida

N2-(2-t-Butoxicarboilaminofenil)-5-bromotiofen-2-carboxamida (Método 3; 200 mg, 0.50 mmol), ácido piridin-4-bórico (74 mg, 0.60 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (5 mg, 0.005 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio (3 ml) se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 72 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los

orgánicos se lavaron con salmuera se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (2 %) para producir el compuesto del título (136 mg, 69 %); Espectro NMR. (DMSO- d_6) 1.42 (s, 9H) 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.87 (d, 1H) 7.94 (d, 1H) 8.60 (d, 2H) 8.65 (br, 1H) 9.90 (br, 1H) Espectro de Masa $M+H^+$ 396

Método 3

N2-(2-t-Butoxicarboilaminofenil)-5-bromotiofen-2-carboxamida

Ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico (1.50 g, 7.25 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6, 1.66 g, 7.97 mmol) se agitaron juntos en *N,N*-dimetilacetamida (50 ml) durante 10 minutos se agregó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4 metilmorfolinio (Método 7, 2.41 g, 8.70 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a continuación el residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título (2.67 g, 93 %) Espectro NMR (DMSO- d_6) 1.44 (s, 9H) 7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.72 (d, 1H), 8.60 (br, 1H), 9.81 (br, 1H) Espectro de Masa. ($M+H^+$ Boc) 299

Método 4

N3-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(piridin-4-il)nicotinamida

N3-(2-t Butoxicarbonilammofenil)-6-bromonicotinamida (Método 5, 100 mg, 0.26 mmol), ácido piridin-4-bórico (38 mg, 0.31 mmol) *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (10 mg), solución de carbonato de sodio saturado (2 ml) y dimetoxietano (2 ml) se agitaron a 80°C durante 48 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó

115

por cromatografía de columna de destello, eluyendo con metanol/acetato de etilo (0-10%), para producir el compuesto del título (65 mg, 64 %)

Espectro NMR (CDCl_3) 1.52 (s, 9H), 7.19 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.37 (dd, 1H), 8.75 (d, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.79 (brs, 1H) Espectro de Masa $\text{M}+\text{H}^+$ 391

Método 5

N3-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-bromonicotinamida

Ácido 6-bromonicotínico (1.0 g, 5.0 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6, 1.0 g, 5.0 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) se agregó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio (Método 7, 1.7 g, 6.0 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por trituración con éter dietílico (20 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 77 %) Espectro NMR. (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), Espectro de Masa $\text{M}-\text{H}$ 390 y 392

Método 6

1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de la literatura descrito en Seto, C. T., Matias, J. P., Whitesides, G. M., *J Am Chem Soc*, 1993, 115, 1321-1329.

Método 7

cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio

Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio se preparó de acuerdo con el procedimiento de la literatura descrito en

Kunishima, M, Kawachi, C, Morita, J Terao K, Iwasaki F, Tani S
Tetrahedron, 1999, 55 13159-13170

Método 8

N2-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piridin-2-il)tiufen-2-carboxamida
Ácido 5-(piridin-2-il)tiufen 2-carboxílico (205 mg, 1.0 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6, 229 mg, 1.1 mmol) se agitaron juntos en *N,N*-dimetilacetamida (5ml) durante 10 minutos se agregó cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5 triazinil-2-il)-4 metilmorfolinio (Método 7 332 mg, 1.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con 0-5% metanol/diclorometano para producir el compuesto del título (193 mg 49 %). Espectro NMR (DMSO- d_6) 1.44 (s, 9H) 7.16 (m 2H) 7.34 (m 1H), 7.52 (m 2H), 7.88 (m 3H), 8.00 (d 1H), 8.57 (d, 1H), 8.65 (s 1H) 9.83 (s 1H) Espectro de Masa ($M+H^+$ -Boc) 296

Método 9

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-3,3'-bipiridin-6-carboxamida
2-(N-t Butoxicarbonilamino)fenil-5-bromopicolinamida (Método 40, 76 mg 0.19 mmol) ácido bórico 3-piridina (29 mg, 0.23 mmol) *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (40 mg 0.03 mmol) carbonato sodico (20 mg 0.019 mmol) y etanol (3 ml) se calentaron a 150 C durante 10 minutos en el horno microondas. La mezcla enfriada se concentró y se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/iso-hexano (25-75%) para producir el compuesto del título (45 mg, 60%), Espectro de Masa $M+H^+$ 391

[Handwritten signature]

117

Método 10**N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-2,3'-bipiridin-5-carboxamida**

N (2 t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida (Método 14 123 mg 0 35 mmol), trímero de ácido 3-piridina bórico (Método 11, 37 mg, 0 12 mmol) *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (74 mg, 0 06 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado sódico (2 ml) se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 2 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo y agua, a continuación la capa acuosa se retiró haciéndola pasar por una columna de tierras de diatomeas. Los orgánicos se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-10%) para producir el compuesto del título (145 mg 106%) Espectro de Masa $M+H^+$ 391

Método 11**Trímero de ácido bórico 3-piridina**

Trímero de ácido bórico 3-piridina se preparó de acuerdo con el método de W Li *et al*, *J Org Chem* 2002, 67 5394

Método 12**N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(3-furil)nicotinamida**

N (2 t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida (Método 14 174 mg, 0 5 mmol) ácido bórico 3-furano (56 mg 0 5 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (104 mg, 0 09 mmol) 1 2-dimetoxietano (2 5 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio (2 5 ml) se agitaron a 80°C, bajo una atmósfera de argón, durante 1 5 horas. La mezcla enfriada se concentró y se agitó vigorosamente con acetato de etilo y agua, a continuación se retiró la capa acuosa haciéndola pasar por una columna de tierras de diatomeas. Los orgánicos se evaporaron para producir el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación, Espectro de Masa $M+H^+$ 380

117

118

Método 13

t-Butil 5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil]-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato

N-(2-t Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida (Método 14, 174 mg 0.5 mmol), N-(t-butoxicarbonil-3,4-dehidropiperidinil)-4-pinacolato boro (Método 38 155 mg, 0.5 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (104 mg, 0.09 mmol), 1,2-dimetoxietano (2.5 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado sódico (2.5 ml) se agitaron a 80°C, bajo una atmósfera de argón, durante 36 horas. La mezcla enfriada se agitó vigorosamente en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se retiró haciéndola pasar por una columna de tierras de diatomeas. Los orgánicos se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/iso-hexano (25-75%) para producir el compuesto del título (171 mg, 69%) Espectro NMR (DMSO-d₆) 1.44 (s, 18H), 2.62 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.90 (s, 1H) Espectro de Masa M+H⁺ 495

Método 14

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida

2-Cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (10.9 g, 62.2 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (105 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente N-metilmorfolina (6.8 ml, 62.2 mmol) de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de 10°C. Una solución de ácido 6-cloronicotínico (7.0 g, 44.4 mmol) y 1-(N-t-butiloxycarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6, 9.2 g, 44.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (105 ml) se agregó mediante una cánula, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 2 horas. La mezcla se concentró entonces y el residuo se trituró con éter y se filtró. La solución resultante se concentró para producir el compuesto del título (16.93 g, 100%) Espectro NMR (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 7.12 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H),

21

119

Espectro de Masa $M+H^+$ -t-Bu 292Método 15

t-Butil 4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil}pirazin-2-il}piperazin-1-carboxilato

Una solución de N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-cloropirazin-2-carboxamida (Método 17,177 mg, 0.51 mmol) y t-butil 1 piperazincarboxilato (240 mg, 1.29 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas. A continuación la mezcla de reacción se dejó enfriar antes de verterse en agua (60 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración de succión, se lavó con agua y éter dietílico y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título (206 mg, 81%). Espectro NMR (DMSO- d_6) 1.43 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.49 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), Espectro de Masa $M+H^+$ -Boc 399

Método 16

t-Butil [2-({[5-(4-bencilpiperazin-1-il)pirazin-2-il]carbonil)amino]fenil]carbamato

Una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-5-cloropirazin-2-carboxamida (Método 17, 75 mg, 0.22 mmol) y 1-bencilpiperazina (100 μ l, 0.58 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) se calentó a 80°C durante 2 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se agregó agua. El precipitado resultante se recogió por filtración de succión, se lavó con agua e isohexano/éter dietílico y se secó bajo una corriente de aire para producir el compuesto del título (75 mg, 70%). Espectro NMR (DMSO- d_6) 1.48 (s, 9H), 2.52 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 7.13 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.96 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), Espectro de Masa $M+H^+$ 489

Método 17

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-cloropirazin-2-carboxamida

120

A una suspensión de ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico (20 g, 143 mmol) en 3 diclorometano (100 ml) se agregó N,N-dimetilformamida (10 gotas) y cloruro de tionilo (55 ml, 754 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 35 horas antes de dejarse enfriar y se evaporó a sequedad. A continuación el residuo se destiló a temperatura constante con tolueno y se seco *in vacuo*. El sólido resultante se redisolvió entonces en diclorometano (50 ml) y se trató con di-isopropiletilamina (75 ml, 431 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de una solución de 1-(N t-butiloxicarbonilamino)-2 aminobenceno (Método 6, 269 g, 129 mmol) en diclorometano (50 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (120 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se seco sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se trituró con éter dietílico, el sólido se recogió por filtración y se secó bajo una corriente de aire para producir el compuesto del título (251 g, 56%), Espectro NMR (DMSO-d₆) 1.49 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.32 (s, 1H). Espectro de Masa M+H⁺ -Boc 249.

Método 18

t-Butil-4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil]pirimidin-2-il}piperazin-1-carboxilato

Una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida (Método 19, 400 mg, 1.02 mmol) y t-butyl-1 piperazinecarboxilato (475 mg, 2.55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) se calentó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar y el disolvente se retiró *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de destello, en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (25-75%) para producir el compuesto del título (291 mg, 57%), Espectro NMR (DMSO-d₆) 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.44 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H),

X

8 54 (s, 1H), 8 90 (s, 2H), 9 70 (s, 1H); Espectro de Masa M-O^tBu 423

121

Método 19

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida

A una solución enfriada (0°C) de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (método 20; 749 mg, 2 08 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (70%, 1 11 g, 4 50 mmol). La mezcla de reacción se dejó entonces calentar a la temperatura de la sala y se agitó bajo argón, durante 66 horas. Seguidamente se agregó una porción adicional de ácido *meta*-cloroperbenzoico (70% 600 mg, 2 43 mmol) y la agitación se continuó durante 5 horas más. El disolvente se retiró luego *in vacuo* y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y una solución 0 25M acuosa de metabisulfito sódico. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. A continuación el residuo se tomó en diclorometano y todo el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se evaporó se redisolvió en una mezcla de acetato de etilo/metanol y se lavó. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, antes de secar sobre sulfato de magnesio se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (505 mg, 62%), Espectro NMR. (DMSO-d₆) 1 46 (s, 9H), 3 49 (s, 3H), 7 14 (t, 1H) 7 25 (t, 1H), 7 52 (d, 1H) 7 72 (d, 1H) 8 71 (s 1H) 9 50 (s, 2H), 10 24 (s, 1H), Espectro de Masa M+H⁺-t-Bu 337

Método 20

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida

Una mezcla de ácido 2 metilsulfanilpirimidin-5-carboxílico (1 0 g, 5 88 mmol), 1-(N-t-butoxicarbonilamino) 2 aminobenceno (Método 6 1 23 g, 5 91 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolmio (Método 7, 2 2 g, 7 95 mmol) en N,N-dimetilformamida

X
21

(30 ml) se dejó agitar a temperatura de la sala durante 4 horas antes de dividirse en porciones entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna de destello, en sílice, eluyendo con acetato de etilo en isohexano (25-75%), para producir el compuesto del título (1.69 g, 80%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 7.13 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.96 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 361.

Método 21

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(pirrolidin-1-il)tiofen-2-carboxamida

Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio (Método 7; 382 mg, 1.38 mmol) se agregó a una solución de ácido 5-pirrolidin-1-iltiofen-2-carboxílico (Método 22; 227 mg, 1.15 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6; 263 mg, 1.27 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/isohexano (20-30%) seguido por acetato de etilo/diclorometano (5%) para producir el compuesto del título (65 mg, 15%); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.53 (s, 9H), 2.07 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 5.72 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.33 (m, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 388.

Método 22

Ácido 5-(pirrolidin-1-il)tiofen-2-carboxílico

Hidróxido 0.5M de litio acuoso (5.6 ml, 2.80 mmol) se agregó a una solución de etil 5-pirrolidin-1-iltiofen-2-carboxilato (Método 23; 450 mg,

3
2
1

2.00 mmol) en metanol (16 ml) y la reacción se agitó a 80°C bajo nitrógeno por 24 horas. El metanol se evaporó y la solución acuosa se lavó con éter. La solución acuosa se acidificó a pH 5 con 2M ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo que contenía una pequeña cantidad de metanol. Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir el compuesto del título (262 mg, 66%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.99 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 5.78 (d, 1H), 7.41 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 198.

Método 23

Etil-5-(pirrolidin-1-il)tiofen-2-carboxilato

Carbonato de cesio (1.94 g, 5.95 mmol), *tris*(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (194 mg, 0.212 mmol) y racémico-2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1-binaftilo (396 mg, 0.636 mmol) se agregaron a etil 5-bromotiofen-2-carboxilato (1.00 g, 4.25 mmol) seguido por tolueno (43 ml) y pirrolidina (0.43ml, 5.10 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 28 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título (880 mg, 92%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.34 (t, 3H), 2.07 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 226.

Método 24

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxamida

Usando un procedimiento análogo al descrito en Método 21, ácido 5-piperidin-1-iltiofen-2-carboxílico (Método 25) se hizo reaccionar con 1-(N-t-butiloxicarbonilamino)-2-aminobenceno para producir el compuesto del título (26%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.53 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 6.00 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (m, 1H),

471

7.40 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.46 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 402.

Método 25

Ácido 5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxílico

Usando un procedimiento análogo al descrito en Método 22, etil-5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxilato (Método 26) se hizo reaccionar con hidróxido de sodio para producir el compuesto del título (73%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.58 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 6.12 (d, 1H), 7.40 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 212.

Método 26

Etil-5-(piperidin-1-il)tiofen-2-carboxilato

Carbonato de cesio (1.94 g, 5.95 mmol), *tris*(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (194 mg, 0.212 mmol) y racémico-2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1-binaftilo (396 mg, 0.636 mmol) se agregaron a etil 5-bromotiofen-2-carboxilato (1.00 g, 4.25 mmol) seguido por tolueno (43 ml) y piperidina (0.51 ml, 5.1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 28 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/isohexano (10-15%) seguido por diclorometano para producir el compuesto del título (488 mg, 48%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.34 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 4.28 (q, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.54 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 240.

Método 27

t-Butil 4-5-[[2-t-butoxicarbonilaminofenil]amino]carbonil}-2-tienil) piperidin-1-carboxilato

A una solución de t-butil 4-(5-[[2-t-butoxicarbonilaminofenil]amino]carbonil)-2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (Método 28; 133 mg, 0.27 mmol) en etanol absoluto (25 ml) se agregó paladio en carbón

1251

vegetal (10%, 133 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 96%); Espectro NMR: (CDCl₃). 1.48 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 8.99 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ - BOC 402.

Método 28

t-Butil 4-(5-[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil)-2-tienil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato

Una solución saturada de carbonato hidrogenado sódico (3 ml) se agregó a una solución agitada de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-5-bromotiofen-2-carboxamida (Método 3, 123 mg, 0.31 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). Se agregó boro N-(t-butoxicarbonil-3,4-dehidropiperidinil)-4-pinacolato (Método 38; 96 mg, 0.31 mmol) seguido por *tetrakis*trifenilfosfina paladio (48 mg, 0.04 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 21 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de destello, eluyendo con metanol/diclorometano (0 - 10%) para producir el compuesto del título (133mg, 86%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 2.53 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 9.18 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ -Boc 400.

Método 29

t-Butil-4-{5-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil}tien-2-il}piperazin-1-carboxilato

Una solución agitada de ácido 5-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico (Método 30; 312 mg, 1.00 mmol) en diclorometano (2.5 ml) que contenía N,N-dimetilformamida (5 µl) se trató con cloruro de oxalilo (87 µl, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

921

hora. A ésta se agregó en una porción una solución de 1-(N-t-butiloxycarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 6; 208 mg, 1.00 mmol) y trietilamina (0.38 ml, 2.76 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante hora y luego se evaporó a sequedad. La goma resultante verde oscuro se purificó por cromatografía de destello eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano (0-20%) para producir el compuesto del título (150 mg, 30%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 503.

Método 30

Ácido 5-[4-(t-butoxicarbonil)piperazin-1-il]tiofen-2-carboxílico

Una solución de t-butil 4-(5-formiltien-2-il)piperazin-1-carboxilato (Método 31; 2.51 g, 8.50 mmol) en etanol (85 ml) se agregó en una porción a una solución de nitrato de plata (I) (10.0 g, 58.8 mmol) e hidróxido de sodio (4.83 g, 120.6 mmol) en agua (85 ml). Esta mezcla se agitó y se calentó a 65°C durante 22 horas. La mezcla se enfrió mediante la adición de hielo y luego se filtró para retirar las sales de plata. Se evaporó cuidadosamente el filtrado para retirar el etanol y la solución acuosa resultante se filtró nuevamente a través de una almohadilla de fibra de vidrio para retirar el material alquitranado. A continuación el filtrado se diluyó con agua a un volumen total de 400 ml y luego se acidificó a pH 5 con ácido acético. El precipitado se extrajo por filtración, se lavó con agua y luego se secó en un horno de vacío a 45°C para producir el compuesto del título (1.88 g, 71%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 3.18 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 6.20 (d, 1H), 7.43 (d, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 313.

Método 31

t-Butil4-(5-formiltien-2-il)piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de 5-bromotiofen-2-carboxaldehído (3.82 g, 20.0 mmol), t-butil piperazin-1-carboxilato (4.1 g, 22.0 mmol), diisopropiletilamina (7.0 ml, 40.0 mmol) y dimetilsulfóxido (5.0 ml) se agitó a 130°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones

entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El sólido resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con diclorometano seguido por acetato de etilo/diclorometano (15%) para producir el compuesto del título (4.3 g, 73%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 3.34 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 6.36 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.49 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 297.

Método 32

N-(2-Nitrofenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

Una solución 1.6M de n-butil litio en hexano (0.7 ml, 1.1 mmol) se agregó a una solución agitada de 1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-metilpiperazina (Método 33; 262 mg, 1.0 mmol) en éter dietílico (5 ml) a -78°C . Luego de 15 minutos se agregó una solución de 2-nitrofenilisocianato (164 mg, 1.0 mmol) en éter dietílico (5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó solución de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml), y la solución se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-10%) para producir el compuesto del título (197 mg, 57%); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.37 (s, 3H), 2.55 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 7.17 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.03 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 348.5

Método 33

1-(5-Bromo-1,3-tiazol-2-il)-4-metilpiperazina

2,5-Dibromotiazol (1.0 g, 4.12 mmol), N-metilpiperazina (4.6 ml, 41.2 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (49 mg, 0.4 mmol) se hicieron refluir juntos en n-butanol (20 ml) durante 2 horas. La solución enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-10%) para producir el compuesto del título (704

mg, 65%); Espectro NMR: (CDCl_3) 2.34 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.45 (t, 4H), 7.06 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 264.

Método 34

N-(2-Aminofenil)-2-piperazin-1-il-1,3-tiazol-5-carboxamida

t-Butil 4-(5-{[(2-aminofenil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (Método 35; 239 mg, 0.59 mmol), 1,4-dioxano (2.3 ml) y una solución 4M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2.3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 6 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido se disolvió en agua (10 ml), se basificó con 2N NaOH y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (118 mg, 66%); Espectro NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) 2.79 (t, 4H), 3.40 (t, 4H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 304.

Método 35

t-Butil 4-(5-{[(2-aminofenil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato

Acetato de níquel (II) (3.04 g, 12.2 mmol) se agregó a una suspensión agitada de t-butil 4-(5-{[(2-nitrofenil)amino]carbonil}-1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (Método 36; 2.64 g, 6.1 mmol) en metanol (200 ml) a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (2.31 g, 61 mmol) durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-20%) para producir el compuesto del título (1.81g, 74%); Espectro NMR: (CDCl_3) 1.49 (s, 9H), 3.56 (s, 8H), 3.85 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H); Espectro de Masa: $\text{M}+\text{H}^+$ 404.

Método 36

621

t-Butil 4-(5-[[[(2-nitrofenil)amin]carbonil]-1,3-tiazol-2-il) piperazin-1-carboxilato

Una solución 2.5M de n-butil litio en hexano (1.7 ml, 4.25 mmol) se agregó a una solución agitada de t-butil 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (Método 37; 1.32 g, 3.79 mmol) en éter dietílico (25 ml) a -78°C. Luego de 15 minutos se agregó una solución de 2-nitrofenilisocianato (0.62 g, 3.79 mmol) en éter dietílico (10 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/isohexano (0-33%) para producir el compuesto del título (451 mg, 28%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 3.60 (s, 8H), 7.17 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 11.04 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 434.

Método 37**t-Butil 4-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato**

2,5-Dibromotiazol (1.0 g, 4.12 mmol), 1-t-butiloxycarbonilpiperazina (1.92 g, 10.3 mmol) y trietilamina (5.7 ml, 41.2 mmol) se hicieron refluir juntos en n-butanol (50 ml) durante 36 horas. La solución enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de destello eluyendo con metanol/diclorometano (0-10%) para producir el compuesto del título (1.32 g, 92%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 3.40 (t, 4H), 3.55 (t, 4H), 7.08 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 350.

Método 38**Boro N-(t-Butoxicarbonil-3,4-dehidropiperidinil)-4-pinacolato**

(*Tet Lett.* 2000, 41, 3705)

1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) (1.2 g; 1.5 mmol) se agregó a una solución de acetato potásico (13.3 g; 136 mmol) y diboro bis-pinacolato (13.8 g; 54.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml). Boro

0251

(N-t-butoxicarbonil-4-trifluorometanosulfonilo-3,4-dehidropiperidinil)-4-pinacolato [CAS 138647-49-1]; 15.0 g, 45.3 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se agregó lentamente antes de calentar la mezcla a 80°C durante 18 horas bajo argón. La mezcla enfriada se concentró y se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo concentrado se filtró a través de una almohadilla de sílice eluyendo con (50%) acetato de etilo/iso-hexano (50%) para producir el compuesto crudo del título (14.6 g, 100%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.21 (s, 12H), 1.40 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.39 (m, 1H).

Método 39

1-Bromoacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina [CAS 63286-44-2]

1,2,3,4-Tetrahidroquinolina (10 g, 75 mmol) se disolvió en benceno (40 ml) y se enfrió a 10 °C. Una solución de bromuro de bromoacetilo (16 g, 80 mmol) en benceno (40 ml) se agregó gota a gota durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 15 minutos más. Se agregó solución de hidróxido de sodio (2M, 500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se evaporó para proporcionar el producto crudo. Éste se purificó por destilación bajo presión reducida seguida por recristalización de 60 - 80 éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (12.5 g, 66%). Anál. calc. durante C₁₁H₁₂ONBr produce C 52.0%, H 4.8%, N 5.5%, Br 31.4%; hallado C 51.9%, 4.8%, N 5.6%, Br 30.9%.

Método 40

2-(N-t-butoxicarbonilamino)fenil-5-bromonicotinamida

A una solución de ácido 5-bromonicotínico (2.0 g, 10 mmol) y 1-(N-t-butiloxicarbonilamino)-2-aminobenceno (2.1 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agregó cloruro de 4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (Métod 7; 85%, 3.8 g, 12 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró y se dividió en porciones entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo sólido resultante se trituró con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título (3.0 g, 76%); Espectro de Masa: $M+H^+$ -t-Bu 336.

Método 41

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-(4-bencilpiperazin-1-il) nicotinamida

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida (Método 14; 100 mg, 0.29 mmol) se calentó a 80°C con N-bencilpiperazina (0.15 ml, 0.87 mmol) en DMA (5 ml) durante 24 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/iso-hexano (25-75%) para producir el compuesto del título (70 mg, 50%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 488.

Método 42

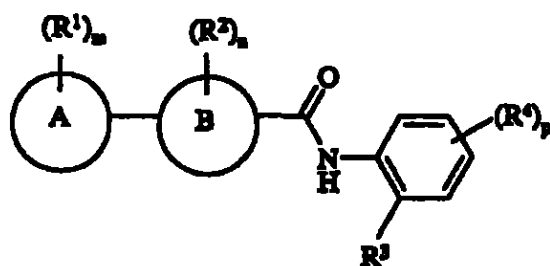
N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-piperazin-1-ilnicotinamida

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-6-cloronicotinamida (Método 14; 1.8 g, 5.17 mmol) se calentó a 80°C con N-boc-piperazina (2.9 g, 15.5 mmol) en DMA (100 ml) durante 72 horas. La mezcla enfriada se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de destello eluyendo con acetato de etilo/isohexano (25-75%) para producir el compuesto del título (1.13 g, 44%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 442.

132

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde:

Anillo A es un heterociclilo, en donde si dicho heterociclilo contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G;

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxi, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente de C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₂₋₈alquinilo, C₁₋₈alcanoilo, C₁₋₈alquilsulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G, J y K puede sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxi, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde D, D' y D" pueden sustituirse en forma opcional en carbono por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de K;

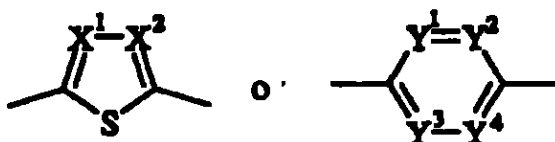
134

E, E' y E'' se seleccionan independientemente de $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)O-$, $OC(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_n$, $-SO_2N(R^a)-$, $-N(R^a)SO_2-$; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R^1 pueden ser los mismos o diferentes;

Anillo B es un anillo seleccionado de



en donde,

X^1 y X^2 se seleccionan de CH ó N, y

Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 se seleccionan de CH ó N con la condición que por lo menos uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es N;

R^2 es halo;

n es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^2 pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es amino o hidroxilo;

R^4 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenoilo, C_{2-3} alquinoilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alcanoilo, C_{1-3} alcanoiloxi, $N-(C_{1-3}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-3}alquil)_2amino$, $C_{1-3}alcanoilamino$, $N-(C_{1-3}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-3}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-3}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-3}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-3}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-3}alquil)_2sulfamoilo$;

139
A

$3\text{alquil})_2\text{sulfamilo}$; y

p es 0, 1 ó 2; en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde.

Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, furan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, triazol-1-ilo o 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-ilo en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

Anillo B es tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

136
Xm

5. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R^1 es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, arilo, ariloxi, aril $C_{1-6}alquilo$, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) $C_{1-6}alquilo$ un grupo (D-E-); en donde R^1 , incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{2-6}alquenilo$, $C_{2-6}alquinilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$ o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{2-6}alquenilo$, $C_{2-6}alquinilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ en donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$ o $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$;

G, J y K se seleccionan independientemente de $C_{1-8}alquilo$, $C_{2-8}alquenilo$, $C_{2-8}alquinilo$, $C_{1-8}alcanoilo$, $C_{1-8}alquilsulfonilo$, $C_{1-8}alcoxycarbonilo$, carbamoilo, $N-(C_{1-8}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-8}alquil)_2carbamoilo$;

37
36
1

alquil)carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde G, J y K puede sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_n en donde n es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde D, D' y D" pueden sustituirse en forma opcional en carbono por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2; y

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo,

138

C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R^1 es un sustituyente en carbono y se selecciona de ciano, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o un grupo (D-E-); en donde R^1 , incluido el grupo (D-E-) puede sustituirse en forma opcional por uno o más V;

V es ciano, hidroxilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de ciano, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

G y K se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde G y K pueden sustituirse en forma opcional por uno o más Q;

Q es ciano, hidroxilo, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de arilo, aril C_{1-6} alquilo o grupo heterocíclico; en donde D, D' y D" puede sustituirse en forma opcional por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse en forma opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r-; en donde R^a se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2; y

F y F' se seleccionan independientemente de nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6}

139 

alcanoilamino o C₁₋₆alcoxicarbonilo; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde m es 1; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² es fluoro y n es 0 ó 1; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R³ es amino; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde p es 0; o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida.

11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, 1',2',3',6'-tetrahidropiridinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G;

Anillo B es tienilo, tiadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo;

R¹ es un sustituyente en carbono y se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi,

140

139

C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo un grupo (D-E-); en donde R¹, incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V; y en donde, si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de J;

V es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo o $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente de C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-3} alcanoilo, C_{1-3} alquilsulfonilo, C_{1-3} alcoxycarbonilo, carbamoilo, $N-(C_{1-3}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-3}$ alquil)carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde G, J y K puede sustituirse en forma opcional por uno o más Q; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

141

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi, o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; en donde D, D' y D" pueden sustituirse en forma opcional por uno o más F'; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes;

R² es fluoro o cloro;

142

n es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^2 pueden ser los mismos o diferentes;

R^3 es amino o hidroxí;

R^4 es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo; y

p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R^4 pueden ser los mismos o diferentes;

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

12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, furan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, triazol-1-ilo o 1',2',3',6'-tetrahidropiridin-4-il en donde si Anillo A contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse de manera opcional por un grupo seleccionado de G;

Anillo B es tienilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o piridilo;

R^1 es un sustituyente en carbono y se selecciona de ciano, hidroxí, C_{1-6} alquilo o un grupo (D-E-); en donde R^1 , incluido el grupo (D-E-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más V;

V es ciano, hidroxí o un grupo (D'-E'-); en donde V, incluido el grupo (D'-E'-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más W;

W y Z se seleccionan independientemente de ciano, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

G y K se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; en donde G y K pueden sustituirse en forma opcional por uno o más Q;

Q es ciano, hidroxí, oxo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N-(C_{1-6} alquil)

143

C_{1-6} alquil) $_2$ carbamilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (D"-E"-); en donde Q, incluido el grupo (D"-E"-), puede sustituirse en forma opcional por uno o más Z;

D, D' y D" se seleccionan independientemente de arilo, aril C_{1-6} alquilo o grupo heterocíclico; en donde D, D' y D" puede sustituirse en forma opcional por uno o más F; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene una fracción -NH-, ese nitrógeno puede sustituirse en forma opcional por un grupo seleccionado de K;

E, E' y E" se seleccionan independientemente de -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_n; en donde R^a se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido en forma opcional por uno o más F y r es 0-2;

F y F' se seleccionan independientemente de nitro, hidroxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, N-(C_{1-6} alquil)amino, N,N-(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino ó C_{1-6} alcoxicarbonilo;

m es 0, 1, ó 2; en donde los valores de R¹ pueden ser los mismos o diferentes;

R² es fluoro;

n es 0 ó 1;

R³ es amino;

R⁴ es halo; y

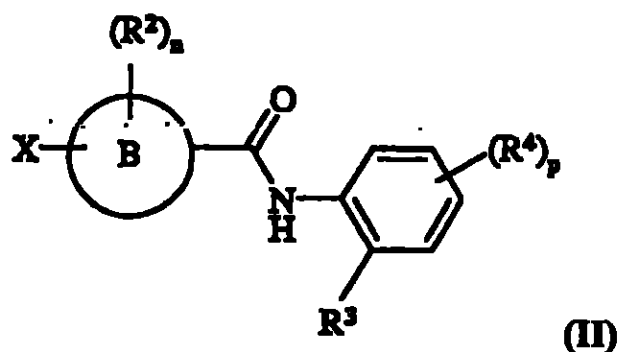
p es 0, 1 ó 2, en donde los valores de R⁴ pueden ser los mismos o diferentes;

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

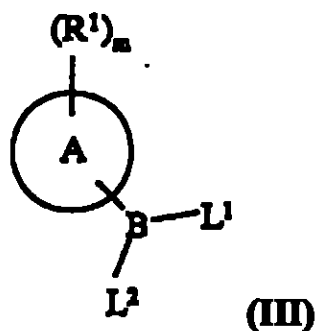
13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo*, de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que consta de:

(a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)

104 / X

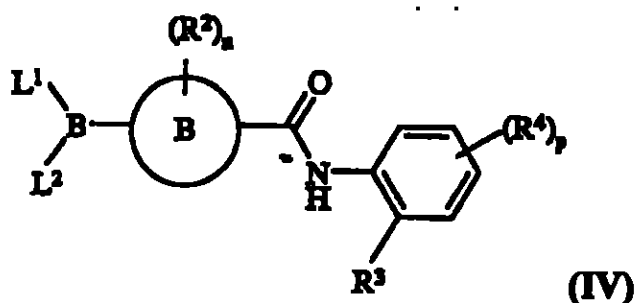


en donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)

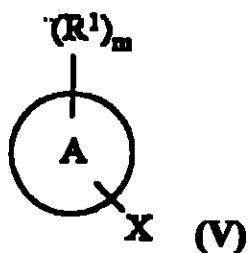


en donde L¹ y L² son ligandos;

(b) La reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



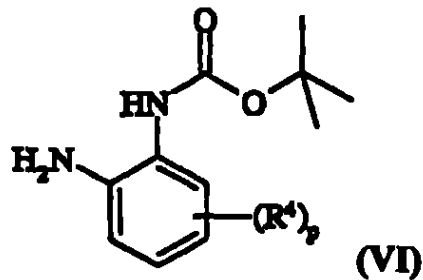
en donde L¹ y L² son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)



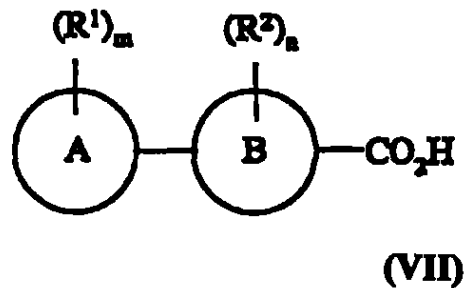
en donde X es un grupo reactivo; o

(c) La reacción, en la presencia de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio, de un compuesto de la fórmula (VI)

145



con un compuesto de la fórmula (VII)



y, seguidamente, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 para uso como un medicamento.

16. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

17. Un método para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

19. Un método de tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12.

20. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable o su éster hidrolizable *in vivo* o amida, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de cáncer.

146

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:		CODE	DATE
ASTRAZENECA Global Intellectual Property Meraside, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE Registered letter		SEARCHED	
		INDEXED	
		ENTERED	
		FINAL CHECK	
		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
		Date of mailing (day/month/year) 07/11/2003	
Applicant's or agent's file reference 100701-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB 03/ 01703	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	Priority date (day/month/year) 27/04/2002	
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			

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.

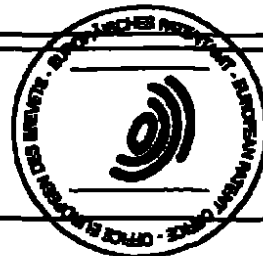
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

OBERHAUSER A S
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

148

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100701-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB 03/ 01703	International filing date (day/month/year) 17/04/2003	Priority date (day/month/year) 27/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/44		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

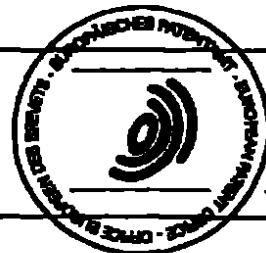
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

CODE	DATE	NTD
AVKOW	14 NOV 2003	GIPS
C-FA		
ENTERED		
FINAL		
CHECK		

Date of submission of the demand 22/10/2003	Date of completion of this report 04/11/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



149
2
X

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

IV. Lack of unity of invention

The objection as to lack of unity raised in the international search report is maintained. The reasons for the objection are the same as those indicated in the international search report.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

150
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 100701-1 WO
International application No. PCT/GB03/01703	International filing date (day/month/year) 17 April 2003 (17.04.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 27 April 2002 (27.04.2002)
Title of invention CHEMICAL COMPOUNDS		
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.) STOKES, Elaine Sophie Elizabeth 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.)*

WARING, Michael James
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
GBName 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.)*

GIBSON, Keith Hopkinson
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
GBName 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 *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* 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 *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* 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.)PADGET, Lucy Clare
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 514151

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.

Languages 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:

153

Sheet No. .4.

International application No.
PCT/GB03/01703

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).

.....
Lucy Clare PADGET 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:

154

PCT REQUEST

1/5

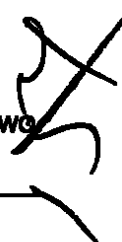
100701-1 WO

Duplicate of original printed on 05.04.2003 02:48:02 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 01.07.2003)
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	100701-1 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 MZ 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 RO 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 NI 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

Duplicate of original printed on 05.04.2003 02:48:02 PM

155 

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	STOKES, Elaine, Sophie, Elizabeth
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	WARING, Michael, James
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	GIBSON, Keith, Hopkinson
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-4-6	State of nationality	GB
III-4-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

3/5

100701-1 WO

Duplicate of original printed on 05.04.2003 02:48:02 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 Mersey 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: GH 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 RO 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 BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GR 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 NI NO NZ OM PE 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

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 05.04.2003 02:48:02 PM

157

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	27 April 2002 (27.04.2002)	
VI-1-2	Number	0209715.2	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	69	-
IX-3	Claims	12	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	87	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		

158
~~X~~
5

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 05.04.2003 02:48:02 PM

100701-1 WG

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	
------	--	--

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domicillado(s) en

domiciled in S2-151-Bogertalje, 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 desist, 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.

domiciliado(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 power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Bogotá, Colombia, this 18th day of September 2003

hoy de de 200_

Firma

Signature

Nombre

Name KEVIN BILL

Cargo

Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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.

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.

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)

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

160

15

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

Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004

5. at London/à Londres
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 **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.

161

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. cacion 04107466 00000000 Folios 159
Fecha (MIB) 2004-10-26 16 45 54
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(✓)
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 partes pertinentes. X	()	(✓)
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

Carla M. Neiva

Fecha

162

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

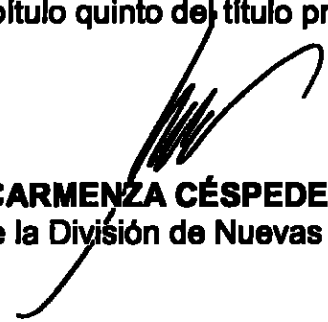
10484

REFERENCIA:	Radicación N°	04-107466
	Solicitud internacional	PCT/GB03/01703
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-24
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

11 2 NOV. 2004
202063